

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN
"HIDROLOGÍA MÉDICA"



* 5 3 0 9 8 2 6 6 7 5 *
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

**"NIVELES URINARIOS DE LOS PRODUCTOS DE PEROXIDACIÓN LIPÍDICA:
ACCIÓN ANTIOXIDANTE EN EL ORGANISMO HUMANO DEL TRATAMIENT
TO CRENOTERÁPICO CON AGUAS SULFURADAS Y PELOIDES."**

- Tesis Doctoral -

ANTONIO HERNÁNDEZ TORRES
Madrid, 1997

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS


FRANCISCO MARAVER EYZAGUIRRE, PROFESOR TITULAR DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA (HIDROLOGÍA MÉDICA) DEL DPTO. DE "MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN. HIDROLOGÍA MÉDICA" DE LA UCM.

JOSE RAMÓN RAMÓN GIMÉNEZ, DOCTOR EN MEDICINA, JEFE DEL AREA EXPERIMENTAL DEL CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y MEDICINA PREVENTIVA DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, de MADRID;


podemos INFORMAR: que la Memoria Académica, que lleva por título: "NIVELES URINARIOS DE LOS PRODUCTOS DE PEROXIDACIÓN LIPÍDICA: ACCIÓN ANTIOXIDANTE EN EL ORGANISMO HUMANO DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO CON AGUAS SULFURADAS Y PELOIDES" realizada por don ANTONIO HERNANDEZ TORRES para optar al Grado de Doctor, ha sido realizada bajo nuestra Dirección y asesoramiento en el Dpto. de "Medicina Física y R.Hidrología Médica" de la UCM y en el Centro de Invest. Clínicas del "Istituto Carlos III" de Madrid, reuniendo las condiciones necesarias para su lectura y defensa

~~XXXXXX~~
El Co-Director de la Tesis
28-I-1997

Co-
El Director de la Tesis
28-I-1997

Fdo.: 
(Fecha y firma)

DNI 31.595.133

Fdo.: 
(Fecha y firma)

DNI 5021330

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

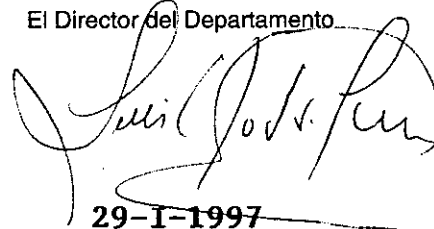
LUIS PABLO RODRIGUEZ RODRIGUEZ, CATEDRATICO-DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE "MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN. HIDROLOGÍA MÉDICA" DE LA UCM.

INFORMA: que el Trabajo titulado "NIVELES URINARIOS DE LOS PRODUCTOS DE PEROXIDACIÓN LIPÍDICA: ACCIÓN ANTIOXIDANTE EN EL ORGANISMO HUMANO DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO CON AGUAS SULFURADAS Y PELOIDES" relizado por don Antonio Hernandez Torres, bajo la Co-Dirección de los Doctores Francisco Maraver Eyzaguirre y Jose Ramón Ramón Jimenez, se considera APTO para poder ser presentado como Tesis Doctoral Y para qu así conste y surta los efectos oportunos, lo firmo en Madrid a veintinueve de enero de mil novecientos noventaaisiete.

Fecha reunión
Consejo Departamento
29-I-1997

21.887

El Director del Departamento



29-I-1997
Fdo.: L.P. Rodríguez
(Fecha y firma)



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACION CLINICA
Y MEDICINA PREVENTIVA

DR. JOSÉ RAMÓN RAMÓN GIMÉNEZ, Jefe del Área Experimental del Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva del Instituto de Salud Carlos III, de Madrid

C E R T I F I C A: que **D. ANTONIO HERNÁNDEZ TORRES** ha realizado bajo mi Dirección, la Tesis Doctoral que lleva por título "**NIVELES URINARIOS DE LOS PRODUCTOS DE PEROXIDACIÓN LIPÍDICA: ACCIÓN ANTIOXIDANTE EN EL ORGANISMO HUMANO DEL TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO CON AGUAS SULFURADAS Y PELOIDES**", en el Centro de Investigación Clínica y Medicina Preventiva del Instituto de Salud "Carlos III" de Madrid, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Madrid, a 20 de Diciembre de 1996.



Dr. José Ramón RAMÓN GIMÉNEZ



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FÍSICA Y DE REHABILITACIÓN.
HIDROLOGÍA MÉDICA

Francisco Maraver Eyzaguirre, Profesor Titular de Radiología y Medicina Física (Hidrología Médica) del Dpto. de "Medicina Física y Rehabilitación. Hidrología Médica" de la UCM.

CERTIFICA: Que el Licenciado en Medicina y Cirugía D. Antonio Hernandez Torres ha realizado bajo mi Dirección la Memoria Académica que lleva por título: **"Niveles urinarios de los productos de peroxidación lipídica: acción antioxidante en el organismo humano del tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas y peloides"**, para optar al Grado de Doctor, en el Departamento "de Medicina física y Rehabilitación. Hidrología Médica", reuniendo los requisitos necesarios para su lectura y defensa.

Para que así conste a los efectos oportunos lo firmo en Madrid a 20 de diciembre de 1996.



*¡ Qué amargo resulta llegar
cuando no puedes olvidar
tantas cosas que por tí, dejé de hacer !
pero, como dijo Rabindranaz Tagore:
"No llores por la pérdida del sol
pues tus lágrimas no te dejarán ver las estrellas"*

*A mis seres más queridos,
especialmente Estrella, Ignacio y Elisa*

Madrid, Diciembre de 1996

AGRADECIMIENTOS:

- En primer lugar, quisiera expresar mi agradecimiento al Dr. José Ramón Ramón, Director de este trabajo, por su capacidad crítica y organizadora, así como por su ayuda y dedicación, sin cuya paciencia y enseñanzas no hubiera podido conocer muchas cosas, siendo al mismo tiempo amigo y maestro al ofrecerme su trato y disponibilidad en los momentos más decisivos, obteniendo este trabajo como fiel reflejo de la categoría personal y profesional de quién lo dirige.

- Al Profesor Francisco Maraver, del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación - Hidrología Médica, por su generoso apoyo y ayuda en la gestión de esta tesis y la esperanza en mí depositada.

- Al Dr. Sergio Rubio, por la ayuda que me brindó enseñándome diferentes Técnicas de Laboratorio y al personal de los Servicios de Inmunología y Endocrinología del CIC, en especial al Jefe del Servicio, Dr. Ignacio Moneo, por su ayuda en la enseñanza del manejo del espectrofotómetro, ultracentrífuga y otros aparatos utilizados en el desarrollo de esta tesis.

- Al Dr. Joaquín Márquez Montes, por su apoyo incondicional e inestimable ayuda crítica y moral en la realización de esta tesis.

- Al personal del Departamento de Fisiología Animal de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense, en particular al Profesor Gustavo Barja de Quiroga y su equipo de trabajo, por la ayuda prestada en la enseñanza inicial de la Técnicas de determinación de MDA y TBARS.

- Al Dr. Luis Ovejero, Director Médico del Balneario de Archena y los doctores Colomer y Barroso, así como al resto del personal del Servicio Médico, por su colaboración en la recogida de datos y muestras de orina, encuesta realizada y resolución de múltiples dudas y cuestiones consultadas sobre el grupo de estudio y sus hábitos.

- Al Profesor Francisco Armijo Castro, por su inestimable colaboración para enseñarme las diferentes reacciones químicas que tienen lugar con las aguas sulfu-
radas y su interacción con los Radicales Libres.

- A la Dra. Nieves Martell, de la Unidad de Hipertensión Arterial del Servicio de
Medicina Interna del Hospital Clínico de S. Carlos de Madrid, por su especial enfo-
que y orientación en el estudio de la hipertensión arterial.

- Al Dr. Jorge Veiga, D. Javier Almazán y al Dr. Víctor Abaira, del C.Nal. de
Epidemiología y Red de Unidades de Investigación (REUNI), del ISC-III, respectiva-
mente, por su ayuda en el tratamiento estadístico de los datos obtenidos, así como
al Dr. J. Ramón Martínez Alonso, Jefe del Servicio de Bioestadística de CPH.

- A D. Valentín López Fernández, Ingeniero Aeronáutico. Jefe del Laboratorio
de Patrones de Radio Frecuencia del Area de Metrología y Calibración del INTA, por
la ayuda prestada en la técnica de corrección de medidas y calibrage de aparatos.

- A todos mis compañeros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sani-
tarias, en particular a los doctores José Conde Olasagasti y Antonio Sáenz Calvo,
por el apoyo moral y conceptual que me han brindado, así como a D. Luis Dorado
por su ayuda en la elaboración final de imágenes y diapositivas.

- ÍNDICE -

Pág. nº

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Objetivos	2
1.2.- Radicales Libres	
1.2.1.- Bioquímica y Metabolismo	5
1.2.2.- Fisiopatología	10
1.2.3.- Formación de Radicales Libres	13
1.2.4.- Antioxidantes	17
1.2.5.- El Sistema Glutación	22
1.3.- Envejecimiento	
1.3.1.- Teorías sobre el Envejecimiento	26
1.3.2.- Esperanza y expectativa de vida	28
1.3.3.- Proceso celular de envejecimiento	35
1.3.4.- Radicales Libres como causa del envejecimiento...	36
1.3.5.- Hipertensión Arterial en el anciano	40
1.4.- Aguas Sulfuradas	
1.4.1.- Bioquímica y presencia de azufre en las aguas Minero-medicinales	45
1.4.2.- Farmacocinética del azufre por vía oral, cutánea e inhalada	50
1.4.3.- Formación de las aguas sulfuradas y reacción frente a los RIs	53
1.4.4.- Características, Acciones terapéuticas, indicaciones y contraindicaciones	54
1.4.5.- Vías y Técnicas de aplicación	61
1.4.6.- Paso a través de la piel de los factores mineralizantes de las aguas sulfuradas	63
1.4.7.- Principales Balnearios españoles con aguas sulfuradas.....	68
1.5.- Radiaciones solares, Helioterapia y Fotoenveje- cimiento	69

1.6.- Peloides

1.6.1.- Características de los Peloides	73
1.6.2.- Tipos de Peloides	75

1.7.- El Balneario de Archena (Murcia)

1.7.1.- Historia	77
1.7.2.- Análisis actualizado de sus aguas	81
1.7.3.- Determinaciones realizadas sobre los Peloides del Balneario de Archena	85
1.7.4.- Programa de Termalismo Social del INSERSO y participación del Balneario de Archena	87
1.7.5.- Acompañantes como posible Grupo Control del estudio	90

MATERIAL Y METODO

2.- MATERIAL

2.1.- Selección del Balneario	91
2.2.- Material Biológico: Muestra Poblacional y Selección de la Población	92
2.3.- Desarrollo de los trabajos de campo	93
2.4.- Encuesta, Baremación y Proceso de Datos	94
2.5.- Productos balneoterápicos utilizados	102
2.6.- Aparatos	
2.6.a.- Material para la toma de muestras y transporte	103
2.6.b.- Material de Laboratorio	103
2.7.- Reactivos	104
2.8.- Material Informático	105

3.- MÉTODO

3.1.- Método y criterios de selección de la muestra	106
3.2.- Tratamiento crenoterápico recibido	112
3.3.- Método de Medición y valoración de TBARS	117
3.4.- Técnica desarrollada de detección en orina humana de productos de peroxidación lipídica (Malondialdehído)	118
3.5.- Absorción de MDA y cálculo de la recta de regresión lineal	120
3.6.- Exposición a Radiaciones Solares UV	125
3.7.- Análisis Estadístico de los resultados	127

4.- RESULTADOS

4.1.- Efecto crenoterápico en la excreción urinaria de MDA	132
4.2.- Tratamiento crenoterápico y Tensión Arterial	136
4.3.- Tratamiento crenoterápico y Radiaciones solares recibidas	149
4.4.- Tratamiento crenoterápico y Grupos de edades	159
4.5.- Tratamiento crenoterápico y Tabaco	165
4.6.- Relación entre Tratamiento crenoterápico y Tratamiento Farmacológico. Diuréticos	168
4.7.- Vías de administración del Tratamiento creno- terápico recibido	173
4.8.- Tratamiento crenoterápico y Patologías predominantes	177

5.- DISCUSIÓN

5.1.- Discusión de la Metodología	181
5.2.- Discusión de los Resultados	181
5.3.- Evaluación de la Crenoterapia como Tecnolo- gía Sanitaria basada en la Evidencia Científica	196

6.- CONCLUSIONES

199

7.- BIBLIOGRAFÍA

201

1.- INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

La investigación que en España se realiza en Hidrología Médica, casi siempre va dirigida a cuantificar y exponer los buenos resultados clínicos que se obtienen con esta terapéutica, sin averiguar, en muchos casos, porqué se producen. Por eso, la investigación básica de la crenoterapia, basada en la evidencia científica, debe ser esencial para poder exponer a la clase médica y científica que los resultados terapéuticos obtenidos, no lo son al azar, ni por influencia decisiva de otros factores, sino por la acción terapéutica del medio y técnicas hidrológicas que se prescriben.

Los Radicales Libres (RLs) y las teorías sobre sus actuaciones, actualmente en desarrollo y comprobación, pueden servir como base y respuesta a muchas de nuestras preguntas relacionadas con el envejecimiento y los tratamientos crenoterápicos.

Nuestro organismo necesita de energía diaria para poder efectuar toda una serie de procesos naturales como la respiración, digestión y el metabolismo en general. Productos residuales, colaterales de este proceso de creación de energía son los RLs, particularmente de oxígeno, que dan lugar a la formación en nuestro cuerpo de aproximadamente 10 billones diarios.

Estos RLs, debido a su gran capacidad reactiva, ejercen una acción oxidante y destructora, lesionando las células, y envejeciendo nuestros órganos y tejidos, tal como ya definiera en la década de los años 50, Rebeca Gerschmann^{76,89} mediante las teorías generales de los efectos tóxicos del oxígeno y del envejecimiento^{50,153}, ante lo cual hemos de defendernos con antioxidantes celulares, bien producidos por nuestro propio organismo (endógenos) o bien de forma exógena, mediante la Vitamina C, Vitamina E, betacarotenos y posiblemente las aguas minero-medicinales, además de formas y hábitos de vida que disminuyan las acciones oxidativas diarias.

Este balance oxidativo existente entre la acción oxidante de los RLs y las medidas que, nuestro propio organismo o nosotros mismos podamos tomar para ejercer una acción antioxidante, es lo que ha venido a llamarse "equilibrio oxidativo", siendo el resultado de esta pugna diaria mantenerse sano y joven o enfermo y envejecido.

Existe la certeza de que los RLs están implicados en todas las reacciones químicas de los organismos vivos, actuando beneficiosamente en algunos casos (defensa contra virus y bacterias) o perjudicialmente en otros, produciendo oxidación celular (procesos inflamatorios⁹⁹, artrósicos, envejecimiento etc.). Son compuestos muy reactivos que participan en numerosos procesos fisiológicos y también patológicos de nuestro organismo. Los antioxidantes son mecanismos de defensa frente a los RLs, de los cuales están dotadas las células, que se oponen a la acción tóxica del oxígeno²⁷.

Los RLs intervienen en un buen número de enfermedades. Estas especies químicas son potencialmente dañinas para la salud humana y una actuación sobre estos sistemas oxidantes puede abrir nuevas formas de tratar la enfermedad o de prevenir la salud.

1.1.- OBJETIVOS

La complejidad en realizar estudios basados en la evidencia científica ha impedido que algunos proyectos de Hidrología Médica pudieran demostrar porqué se producen determinados efectos terapéuticos de las aguas minero-medicinales.

En el presente estudio, gracias a la colaboración de un importante grupo de médicos y científicos, así como de un nutrido grupo de personas de la tercera edad

que se prestaron a colaborar, de forma voluntaria, en el Balneario de Archena (Murcia), ha permitido realizar una pequeña, pero importante, parte de este estudio. Los Objetivos del presente estudio son:

- 1.- Establecer una **técnica de medición incruenta** del nivel oxidativo, mediante el análisis de los productos de peroxidación en orina y sus variaciones, (eliminación urinaria de Malondialdehído (MDA), en una población voluntaria de la tercera edad, beneficiaria del Programa de Termalismo Social del INSERSO.
- 2.- Comprobar el cambio que se produce en el proceso oxidativo humano mediante **técnicas crenoterápicas con aguas minero-medicinales sulfuradas y peloides** macerados con las citadas aguas.
- 3.- **Estudiar la peroxidación** y el tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas y peloides, en relación con la modificación del **equilibrio oxidativo** en clínica humana, con el fin de evitar la peroxidación lipídica de los pacientes tratados.
- 4.- **Fijar diferentes parámetros** en una población normal española mayor de 60 años, observando los cambios y modificaciones producidos en los niveles de oxidación y su estrés oxidativo **después del tratamiento crenoterápico** mediante la determinación de los productos de peroxidación en orina.

Como complemento a este estudio, otros autores²⁰⁰, han comprobado que durante el proceso fisiológico del envejecimiento humano, se mantiene el equilibrio entre la producción de Radicales Libres y los sistemas defensivos enzimáticos an-

tioxidantes, al ejercer un mecanismo de contraregulación positivo frente a la mayor producción de Radicales Libres.

Se ha buscado un marcador de bienestar humano, no siendo un ensayo clínico en sí, sino un estudio fisiopatológico que busca un indicador de la peroxidación y la evidencia de la eficacia del tratamiento.

Independientemente de los resultados de medición obtenidos en el laboratorio, la respuesta de los pacientes al tratamiento ha obtenido una mejoría manifiesta, fácil de diagnosticar y observar.

1.2.- RADICALES LIBRES

1.2.1.- BIOQUÍMICA Y METABOLISMO.

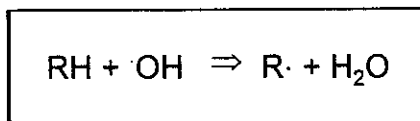
Un Radical Libre (RL) es cualquier molécula o átomo que tiene un electrón desapareado en su última capa u orbital más externo. Es decir, un número impar de electrones, o un número par con el spín desapareado, siendo muy inestables, muy reactivos y con tendencia a ganar o perder rápidamente electrones^(134,136,183,124,205,226,87).

Los RLs son elementos bioquímicos y patógenos, debido a su agresión celular, que en la década de los "50" emergieron en el panorama médico-biológico, aunque hasta 1969 no se comenzaron a conocer los aspectos biológicos de los radicales superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e hidróxilo ($\cdot OH$)⁷³.

Cualquier átomo que no tenga en su capa más externa un número de electrones similar al del gas noble más próximo, en la tabla periódica, tiende a ganar o perder electrones de dicho orbital para adquirir así una conformación estable. Una forma habitual de conseguirlo es reaccionando con otros átomos (de la misma o distinta naturaleza) para, mediante la formación de moléculas, compartir electrones y adquirir dicha conformación estable. Cuando por cualquier mecanismo se añade un electrón extra a la última capa de un átomo constitutivo de una molécula (p. ej.: mediante la acción de radiaciones ionizantes o ultravioleta) se forma un RL (p. ej. $O_2^{\cdot-}$, $H\cdot$, etc..., siendo su representación genérica $R\cdot$). La característica de tener un número impar de electrones en su capa más externa les proporciona una extraordinaria reactividad, tendiendo a producir uno de estos tres tipos de reacciones⁸⁷:

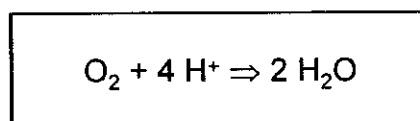
- 1) Ceder el electrón extra para estabilizar su orbital de valencia (Radical (Radical Reductor);
- 2) Aceptar un electrón para estabilizar el electrón desapareado (Radical Radical Oxidante);
- 3) Unirse a un no-Radical.

En cualquiera de las tres reacciones se forman nuevos RLs de otras moléculas, según esta reacción genérica:



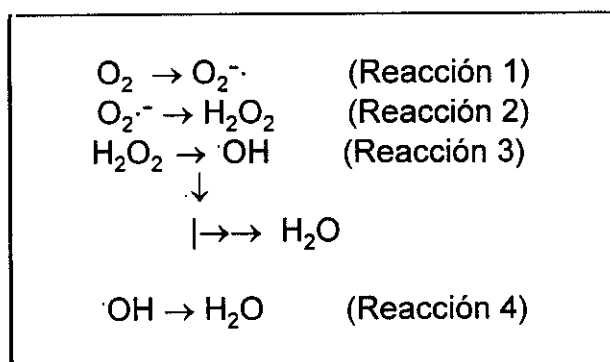
Reacción 1.2.1

En condiciones normales las células metabolizan la mayor parte del Oxígeno (el 95%) hasta agua, sin formación de intermediarios tóxicos, mediante la vía de la reducción tetravalente:



Reacción 1.2.2

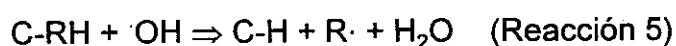
sin embargo un pequeño porcentaje (próximo al 5 %) lo hace en condiciones normales mediante la reducción univalente, siguiendo esta ruta, que se presenta desglosada en cuatro etapas, que constituyen la cadena metabólica de dismutación del oxígeno (Oxígeno molecular, superóxido, agua oxigenada e hidróxilo):



Reacción 1.2.3

Mediante las reacciones 1,2,3 y 4 una molécula de oxígeno más cuatro electrones y cuatro protones forman dos moléculas de agua y tres intermediarios altamente tóxicos, dos de los cuales son los RLs Anión Superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) e Hidróxilo ($\cdot\text{OH}$) junto con H_2O_2 , como intermediario entre ambos y que no es un RL en sentido estricto, porque no tiene un electrón desapareado. Los tres metabolitos y particularmente el $\cdot\text{OH}$ son altamente reactivos y por lo tanto tóxicos, fijándose a los componentes estructura-

les básicos de las células: ácidos nucleicos, proteínas, carbohidratos, y lípidos^(124,205, 226). Por la acción de los RLs, en cualquier ocasión y sobre cualquiera de estos sustratos, una molécula de cadena larga puede partirse en múltiples segmentos formándose siempre como subproductos al menos un RL.



Reacción 1.2.4

La luz solar (tanto el espectro visible como el invisible) y las radiaciones ionizantes son capaces de activar muchos átomos y moléculas, y entre ellos particularmente el Oxígeno, llevándolos a un estado excitado.

Como resultado de esta actuación se forman singletes y tripletes excitados de Oxígeno que permiten iniciar reacciones de oxidación⁷², ya que el Singlete no es un RL pero el Triplete que se forma a continuación sí, siendo el origen de estas especies la energía transmitida al Oxígeno por las radiaciones, iniciándose acto seguido la cascada de producción de $\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 que conduce a la formación de $\cdot\text{OH}$.

Los RLs pueden unirse a un átomo no radical, convirtiéndose en RLs. No siempre acaban interactuando con otros Radicales, ya que también pueden hacerlo con una especie química estable. En cualquiera de los tres casos la resultante es la generación de otro radical químicamente agresivo.

Los electrones se disponen alrededor de los núcleos de los átomos en capas perfectamente definidas que se denominan orbitales. La mayoría de las sustancias presentes en el organismo contienen sólo electrones apareados en el orbital más externo y suelen ser, por tanto, químicamente estables. Los electrones desapareados confieren al radical una enorme reactividad química, que le conducirá a interactuar rápidamente con otras moléculas con las que entre en contacto²⁷.

El efecto REDOX consiste en la ganancia o pérdida de electrones por parte de un átomo o una molécula, de manera que gana o disminuye su carga negativa y aumenta la positiva. Lo contrario sería la adquisición de electrones por parte de un átomo con el consiguiente aumento de la carga negativa. Son oxidantes aquellas especies que aceptan electrones, quedando así reducidas con una mayor carga negativa, y reductoras las que donan electrones, con lo que se oxidan y quedan con una carga negativa menor. Toda oxidación implica una reducción, siendo el oxígeno una molécula básicamente oxidante.

Los RLs son sustancias que se hallan presentes a muy baja concentración en los seres vivos. Son tan inestables que apenas existen como tales durante pequeñísimas fracciones de segundo. Pero, ¿hasta qué punto los oxidantes son directamente patogénicos o son meros epifenómenos o consecuencia del propio proceso patológico²⁷ ?.

Los mecanismos de oxidación con participación de RLs se encuentran presentes en la etiología de muchas enfermedades.

EQUILIBRIO ENTRE LA PRODUCCIÓN DE RADICALES LIBRES Y LOS SISTEMAS DEFENSIVOS ANTIOXIDANTES

- 0 Patrón Normal de Envejecimiento
- 1 Enfermedades por Radicales Libres
- 2 Muerte
- 2 Aumento de la Expectativa de vida

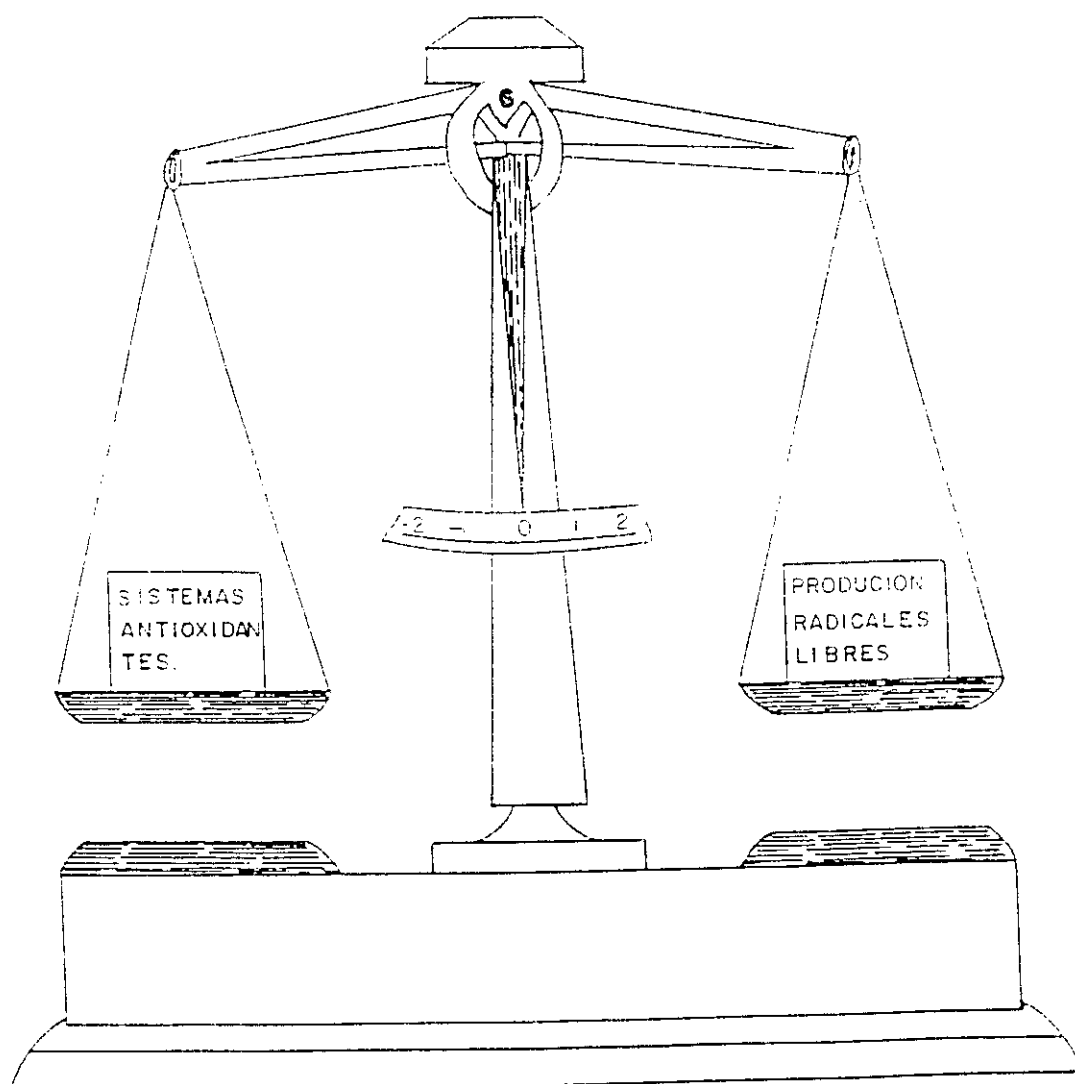


Figura 1.2.1

1.2.2.- FISIOPATOLOGÍA:

Commoner demostró en 1954⁵⁰ el papel de los RLs en los procesos fisiológicos y patológicos más importantes en relación con los organismos vivos, que va desde la fotosíntesis de la clorofila necesaria para la respiración celular a los mecanismos de envejecimiento, pasando por la inflamación y el crecimiento de las neoplasias. El oxígeno y sus derivados reactivos son una de las principales fuentes de RLs endógenos.

Entre el 1 y el 4% del oxígeno que consumimos da lugar a la formación de RLs de oxígeno en las mitocondrias, en las que se genera la energía diaria que necesitamos^{182,24}. Debido a su gran reactividad, los RLs dañarán las macromoléculas (lípidos, proteínas y ácidos nucleicos) produciendo una necrosis de tejidos, disminución y muerte celular, dando lugar a enfermedades degenerativas, cardiovasculares, respiratorias, neurológicas, neoplasias y al proceso básico del envejecimiento de nuestro organismo.

Algunos factores como la contaminación atmosférica, alcohol y tabaco, sustancias contaminantes en alimentos y bebida, estrés diario, luz ultravioleta, radiaciones ionizantes, ozono, drogas, inflamación, ejercicio intenso y las propias reacciones enzimáticas contribuyen a la formación exagerada de RLs, que actuarían sobre los lípidos de las membranas celulares, las proteínas y los ácidos nucleicos produciendo diferentes afecciones patológicas.

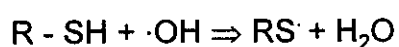
Las especies reactivas de oxígeno de mayor interés en el estrés oxidativo son el *anión superóxido* ($O_2^{\cdot-}$), que se forma en reacciones de autooxidación), *radical hidróxilo* (es el radical libre más reactivo que se conoce), *peróxido de hidrógeno* (H_2O_2) (no es un radical libre, pero tiene una acción oxidante).

El radical hidróxilo ($\cdot OH$) procede de la rotura del enlace covalente entre el oxígeno de una molécula de agua, reacción en la que también se genera otro oxidante,

el $\cdot\text{H}\cdot$. Es el más reactivo que se conoce en química y el de vida media más corta. Los que se forman en el ser humano se combinan rápidamente con moléculas de su alrededor, dando lugar a reacciones en cadena. Puede captar electrones de grupos tioles, que contienen grupos SH, por lo que puede interactuar con las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos y alterar la información genética de las células, o bien estimular la peroxidación lipídica, en la que el $\cdot\text{OH}$ ataca a los ácidos grasos de las cadenas laterales de los fosfolípidos de las membranas, convirtiéndolos a su vez en oxidantes.

El radical hidróxilo ($\cdot\text{OH}$) puede atacar virtualmente a cualquier molécula orgánica, aunque a la que más daño hace es al ADN y a los enzimas. Un radical hidróxilo puede convertir las cadenas laterales de ácidos grasos en hiperperóxidos lipídicos, y éstos también se desdoblan y forman varios productos altamente lesivos para las células, incluyendo aldehídos, como el Malondialdehído (MDA) y el 4-hidroxinonenal^{65,53}, que también pueden lesionar profundamente las proteínas de membrana⁵⁷.

Los radicales hidróxilo pueden reaccionar con los átomos de hidrógeno de muchas moléculas, incluyendo los tioles²¹:



Reacción 1.2.5

Los radicales azufrados (radicales tiilo) formados pueden combinarse con el oxígeno para generar radicales oxisulfúricos, como el $\text{RSO}_2\cdot$ y el $\text{RSO}\cdot$, varios de los cuales pueden dañar a otras moléculas^{22,157}. La lesión mejor caracterizada es la capacidad de los radicales hidróxilo para desencadenar la reacción en cadena de los RLs conocida como "*peroxidación lipídica*". Ésta aparece cuando los radicales hidróxilo se generan en la cercanía de las membranas o de las lipoproteínas y atacan las cadenas laterales de los ácidos grasos de los fosfolípidos.

A partir del radical hidróxilo se forma el MDA, un radical libre muy activo que favorece la desestructuración de la membrana celular. Según Müzes y cols.¹⁶⁰ la concentración de MDA en pacientes con patologías oxidantes, como la hepatitis alcohólica, tratados con fármacos antioxidantes en un estudio a doble ciego, demuestra una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en los niveles de concentración de MDA.

Los estados inflamatorios son causa de una producción aumentada de RLs que puede terminar desarbolando la defensa antioxidante celular y afectar su función o incluso lesionarla de forma irreversible, ya que los oxidantes, aunque son químicamente muy inestables y altamente tóxicos para las células, se producen en condiciones normales en el interior de éstas, pero aumentando su producción en ciertas patologías.

En condiciones normales, la capacidad antioxidante del organismo es suficiente para neutralizar la reactividad de los oxidantes que se van formando o con los que se entra en contacto. En determinados momentos o situaciones, es probable que existan en mayor número y/o que nuestros sistemas antioxidantes estén bajos de reservas y se vean desbordados²⁸.

El efecto que producen los oxidantes en los organismos vivos se ha denominado estrés oxidativo y depende no sólo de la agresividad química del propio oxidante, sino también de la cantidad de éstos y del tiempo de exposición, así como del tipo de tejido que sufra el efecto y de la eficacia de las defensas antioxidantes disponibles.

1.2.3.- FORMACIÓN DE RADICALES LIBRES

Los Radicales Libres de Oxígeno pueden formarse a través de diferentes vías²⁰⁵:

VÍA A.- Reducción del Oxígeno

Consta de tres etapas:

1: El Oxígeno molecular (O_2) + 1 e^- (cedido desde la cadena respiratoria) produce $O_2^{\cdot-}$ (Radical anión superóxido)

2: $O_2^{\cdot-}$ (producido en condiciones normales por diversas células, como las fagocíticas activadas entre otras) + 1 e^- y 2 H^+ produce por dismutación, favorecida por la enzima SuperOxidoDismutasa (SOD), Peróxido de Hidrógeno o Agua Oxigenada H_2O_2

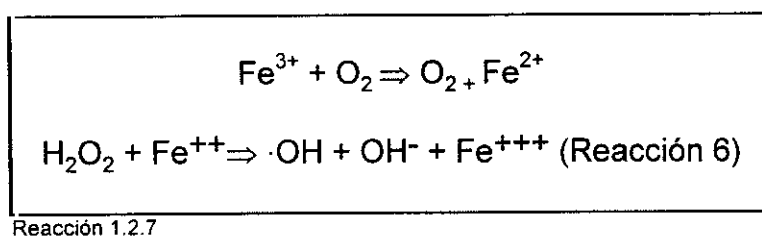
3: La reacción $O_2^{\cdot-} + H_2O_2$, catalizada por Fe^{+++} o Fe^{++} (4 g. en un individuo adulto, fundamentalmente en la Hemoglobina, pero el 10 % está en la Mioglobina y otros enzimas, como Transferrina²⁹, (o Cu^{++} - Cu^+) (Reacción de Haber Weiss)⁷³ produce radicales $\cdot OH + OH^- + O_2$.

Los radicales $\cdot OH$ son los más lesivos frente a DNA, glúcidos, proteínas y lípidos, formando peróxidos (peroxidación lipídica, base del enranciamiento de las grasas).



Reacción 1.2.6 : Vía Univalente de Reducción del Oxígeno

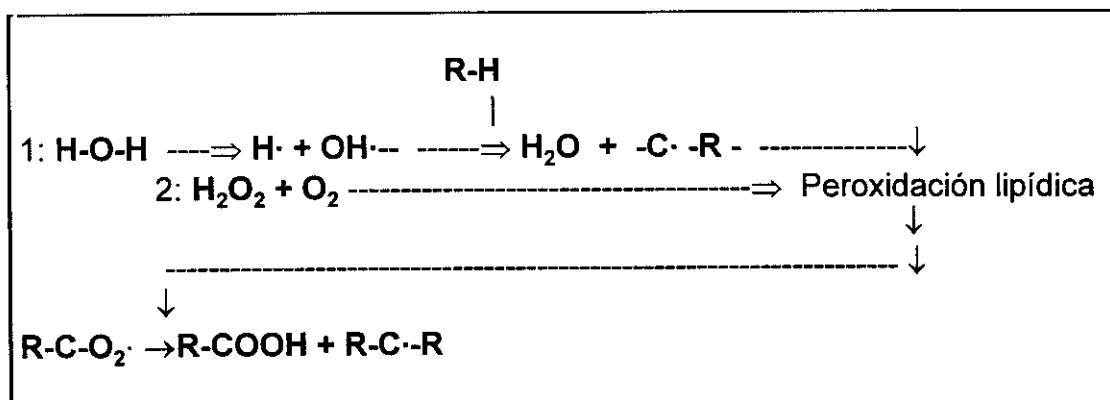
En la reacción de Fenton se produce también radical $\cdot\text{OH}$ sin necesidad de la presencia previa de $\text{O}_2^{\cdot-}$, y en ella interviene el sistema Ferroso-Férrico (o Cuproso-Cúprico) como transportador de electrones: la reducción del agua oxigenada por ciertos iones metálicos, especialmente el ion ferroso, da lugar al radical hidróxilo²³⁹. Posteriormente, mediante la reacción de Haber-Weiss⁷³, se produce:



Estas dos reacciones son un mecanismo importante de formación de radicales hidróxilo a partir de superóxido.

VÍA B.- Lipoperoxidación (Formación de MDA)

Una vez producidos RLs estos se fijan a una cadena alquilo ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \dots$) más o menos larga originando la peroxidación de dicha cadena (peroxidación lipídica en el caso de ácidos grasos), según esta reacción genérica:

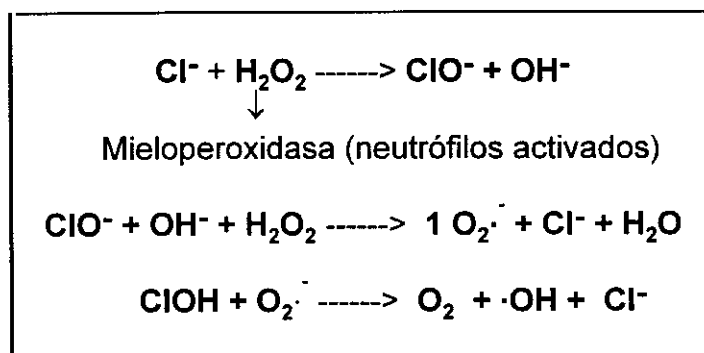


Reacción 1.2.8 Esquema de la Peroxidación Lipídica

terminando en moléculas de cadena más corta, fundamentalmente 4-hidroxinonenal y MDA^{65,53}.

VÍA C.- Estallido respiratorio

H_2O_2 activa la **Mieloperoxidasa** de las células fagocíticas, fundamentalmente los Leucocitos Polimorfonucleares (PMN) que oxidan el Cl^- a través de la siguiente reacción:



Reacción 1.2.9 Producción del ácido hipocloroso por la acción de la Mieloperoxidasa de los PMNs y su interacción con las especies activadas de Oxígeno. Siendo el ClOH y los demás metabolitos altamente tóxicos para muchas moléculas orgánicas (ClOH oxida los grupos Sulfhidrilo (-SH) de ciertos residuos aminados de proteínas).

Este enzima, la Mieloperoxidasa, tiene una importancia capital en los mecanismos defensivos frente a las infecciones; un déficit congénito de la Mieloperoxidasa de los neutrófilos favorece la aparición de infecciones de repetición.

Los RLs se generan en el organismo en situaciones normales, sin embargo, puede existir un desequilibrio entre su producción y su eliminación, que es lo que determina que aparezca o no la enfermedad. En los procesos degenerativos, envejecimiento, procesos inflamatorios, arteriosclerosis y muchos más relacionados con la tercera edad, los oxidantes juegan un papel etiopatogénico.

Los RLs son tóxicos celulares extremadamente activos que los organismos evolucionados utilizan para defenderse de la agresión de las bacterias: los Polimorfonucleares, monocitos sensibilizados, macrófagos y eosinófilos producen RLs de O_2 y de Cl^- en el llamado "estallido respiratorio" ("respiratory burst"), utilizando RLs (entre otros el ácido hipocloroso, ClOH que es un potente oxidante) en su acción bactericida^{124,87,29} (Reacción 1.2.9).

En la formación de Prostaglandinas y Leucotrienos también están involucrados los RLs, al formar parte de dos eslabones :PGG y PGH

El oxígeno es la fuente de la vida evolucionada y paradójicamente también es un agente lesivo de gran importancia, por ser la fuente más abundante de RLs.

En resumen: los RLs tienen una doble acción en los organismos vivos²³:

1º.- Protectora, participando en la defensa frente a las infecciones, formando parte del metabolismo normal, particularmente en la respiración mitocondrial, detoxificación microsomal (inducción enzimática de muchos fármacos como los barbitúricos, etc...), fagocitosis e inflamación, síntesis de Prostaglandinas y Leucotrienos (y también en la fotosíntesis en las plantas superiores)

2º.- Injuriente, actuando sobre todas las estructuras de los seres vivos, como se expone más adelante

1.2.4.- ANTIOXIDANTES:

Un antioxidante es cualquier sustancia capaz de impedir la acción de los RLs, actuando mediante una acción barredora o depuradora.

Se clasifican en: 1.- Barredores de RLs o *Scavengers*

2.- Rompedores de la cadena de lipoperoxidación
(atenuantes de los efectos peroxidantes)

Para contrarrestar la acción de los RLs, algunos hábitos y formas de vida son importantes, como realizar un ejercicio físico moderado, establecer una dieta alimenticia regular que incluya carotenos y polifenoles, verduras y frutas con cítricos, albaricoques, zanahorias, espinacas, coliflor, brocoli, nueces y aceites vegetales frescos ricos en Vitamina E y posiblemente el tratamiento crenoterápico contribuya también de una forma decisiva. Es necesario tomar diariamente 600 mg/día de Vitamina C y 200 mg/día de Vitamina E^{169,171}.

La administración de un complejo de Vitamina E y C y de β -Carotenos en dosis ajustadas evita el daño molecular, pudiendo frenar el proceso de envejecimiento frente al estrés oxidativo. Estos antioxidantes interrumpen la cadena peroxidativa que tiene lugar en lípidos, proteínas y otras moléculas y eliminan a los RLs. Las vitaminas C y E tienen un efecto complementario, ya que la vitamina C es antioxidante en la fracción soluble de la célula y la E la principal antioxidante en las membranas²⁴.

La vitamina B₆ juega un papel importante en el apoyo a la Vitamina E en la respuesta antioxidante. Una disminución de los niveles en equilibrio de las sustancias reactivas capaces de generar compuestos de oxígeno produce una disminución del nivel de estrés oxidativo²²⁸.

Los antioxidantes son moléculas capaces de captar el electrón desapareado del orbital externo y desactivar los Radicales Libres, es decir que las propias moléculas se ven atacadas químicamente por ellos. El electrón extra se va transportando en cadena hasta conseguir la formación de moléculas más estables. Existen multitud de sustancias con estas características¹⁸².

Las moléculas con radicales sulfhidrilos o tioles. -SH (por ejemplo GSH-GSSG, N-acetilcisteína, captopril etc.) actúan como transportadores de electrones y en este sentido pueden clasificarse como Barredores de RLs. De hecho estos radicales -SH pueden ser la diana del radical $\cdot\text{OH}$

Es preciso que exista una regeneración continua de la capacidad antioxidante, ya que por lo contrario, las lesiones por oxidación se acumulan y conducen a trastornos fisiopatológicos²²⁹.

CLASIFICACIÓN:

1.- Antioxidantes enzimáticos:

1a.- Antioxidantes intracelulares:

Catalasa

Superóxidodismutasa (SOD)

Sistema Glutación (GSH peroxidasas)

Son defensas enzimáticas antioxidantes de alto contenido celular por su localización específica en órganos y compartimentos subcelulares.

2.- Antioxidantes no enzimáticos^{182,229}:

α -Tocoferol (Vitamina E) (antioxidante biológico)

Acido Ascórbico (Vitamina C)
Carotenos (β -carotenos: provitamina A)
Proteínas plasmáticas (Albumina, Ceruloplasmina, haptoglobina)
Dimetilsulfóxido (DMSO)
Alopurinol
Oxipurinol
Dimetil-1-pirrolin-N-Oxido (DMPO)
Manitol
Glucosa
Desferroxamina
Compuestos tiólicos:
 - N-2-Mercaptopropionil glicina
 - Dimetiltiourea (DMTU)
 - Captopril
 - N-Acetil-Cisteína
Aditivos alimentarios BHA (Hidroxianisolbutilado)
 BHT (Hidroxi-butil-tolueno)
Iloprost
Tanino, Gingko Biloba, Selenio, Lactoferrina
Tioxantina
Hidroxixantina
A. Nordihidroguayarético
A. Tiazolidincarboxílico
Polifenoles (Vino tinto, té)
Uratos

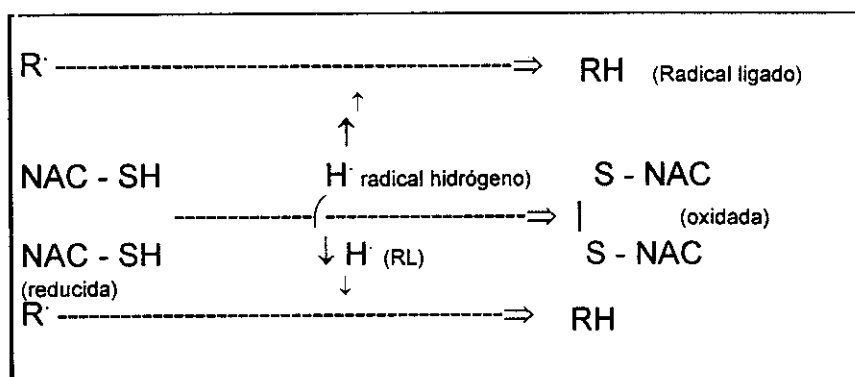
Existen antioxidantes artificiales que ya se han comenzado a emplear en medicina. Se utilizan con notable éxito, por ejemplo en la preservación de órganos que deben ser trasplantados.

Los aportes exógenos de grupos SH, como los que contiene el fármaco N-acetilcisteína (NAC) son capaces de recargar las baterías de glutatión.

La NAC tiene unas propiedades antioxidantes, sobre todo puestas de manifiesto en la bronquitis crónica. Su grupo sulfhidrilo (-SH) es un donador de radical hidrógeno y un agente reductor eficaz. Paraliza las reacciones oxidativas que pueden tener lugar simultáneamente e impide la oxidación de moléculas estructurales y funcionales y el comienzo de otras lesiones por RLs¹⁶⁸. Al donar su radical hidrógeno, la NAC ejerce un efecto antioxidante directo y restaura a nivel intracelular el glutatión^{31,155}.

El NAC es importante por:

- Su actividad como barredor directo de RLs.
- Su capacidad para incrementar los niveles de cisteína intracelulares actuando como precursor del glutatión (GSH), cuyo ciclo REDOX es clave en el mecanismo de defensa antioxidante¹⁹².



Reacción 1.2.10 Actividad antioxidante directa de la N-Acetilcisteína²

El dimetil-sulfóxido (DMSO), la etil-dimetiltiurea y el etanol poseen actividad anti-RLs y neutralizan el efecto del radical hidróxilo ($\cdot OH$).

En la terapéutica antioxidante se han utilizado compuestos azufrados⁵⁶, como los tioles para bloquear la oxidación de los inhibidores de la proteinasa y evitar la lesión tisular⁴⁰. Los grupos sulfhidrilo al oxidarse inducen a la liberación de calcio¹⁵⁸, lo que ha

hecho estudiar el efecto protector de los compuestos tiólicos¹⁷². El consumo de los grupos sulfhidrilo durante la peroxidación lipídica va paralelo a la pérdida de antioxidantes, como el tocoferol²¹⁶.

La capacidad antioxidante debida a los niveles plasmáticos de antioxidantes no enzimáticos tiene relación epidemiológica con varias enfermedades como la arteriosclerosis⁷⁸, la enfermedad isquémica⁷⁷ y diferentes tipos de carcinomas²⁴⁵. También se ha descrito el papel de los radicales de oxígeno en las enfermedades degenerativas y desarrollo de tumores^{4,230}.

Los RLs también se hayan involucrados en la lesión cutánea (estrés foto-oxidante)³⁴ producida por la radiación UV, que provoca mutaciones en las células humanas²²⁵.

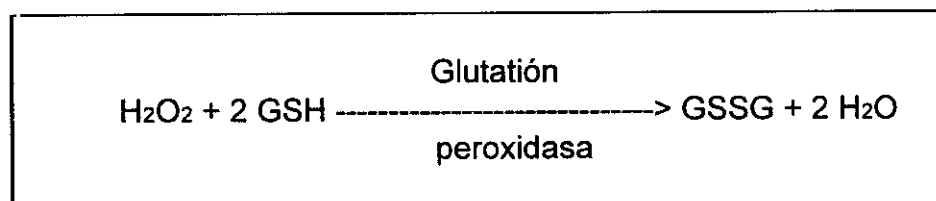
Por último, los RLs participan en el proceso de envejecimiento, existiendo un incremento del nivel de aminoácidos de cadenas laterales oxidadas con la edad¹⁶⁵.

1.2.5.- SISTEMA GLUTATIÓN

EL glutatión (GSH) es el elemento central de muchos sistemas detoxificadores. Es una molécula que contiene un grupo sulfhidrilo (-SH), que la hace idónea para atenuar el efecto de los RLs²⁶.

Las glutatión S-transferasas constituyen un conjunto de enzimas que participan en la neutralización de RLs y utilizan como cofactor al GSH. La glutatión peroxidasa es capaz de reducir los fosfolípidos oxidados y se ha comprobado que si no está presente se produce una reacción oxidante en cadena y una rápida acumulación de hidroperóxidos, que pueden dañar irreversiblemente la membrana celular (peroxidación lipídica)²⁶.

El glutatión reducido (GSH) constituye un elemento central en la defensa antioxidante. El GSH es un tripéptido constituido por ácido glutámico, cisteína y glicina. El grupo sulfhidrilo de la cisteína es el responsable de la capacidad neutralizadora de los RL. Aunque es un antioxidante muy extendido, la mayor parte del GSH es sintetizado en el hígado¹⁸².



Reacción 1.2.11 Donde GSH=Glutatión reducido y GSSG= Glutatión oxidado

Es el principal responsable de la detoxificación de los hidroperóxidos lipídicos (ROOH) que se producen por la acción de los RLs de oxígeno sobre los ácidos grasos insaturados presentes en las membranas durante los procesos de peroxidación lipídica en cadena. En el Sistema participan dos enzimas principales, la Glutatión Peroxidasa (GP) y la Glutatión Reductasa (GR), y dos enzimas adicionales, la Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6P-DH) y la 6-Fosfogluconato Deshidrogenasa (6PG-DH). Estas dos últimas enzimas, catalizan las reacciones del Shunt de las Pentosas Fosfato en las

que se obtiene NADPH, que es el donante de equivalentes de reducción que utiliza la GR para mantener el Glutati3n en su forma reducida (GSH)²⁰⁰. Las glutati3n S-transferasas constituyen un conjunto de enzimas que participan en la neutralizaci3n de Radicales Libres y utilizan como cofactor al GSH.

El glutati3n se encuentra tambi3n de forma universal en pr3cticamente todas las c3lulas, jugando un papel importantísimo como antioxidante intracelular y en el lquido de recubrimiento epitelial pulmonar (LRE), donde existe en concentraci3n 30-50 veces superior a la plasmática (150-250 $\mu\text{mol/l}$ frente a 5 $\mu\text{mol/l}$ en plasma). El sistema glutati3n reducido-oxidado, utiliza H_2O_2 para oxidar el glutati3n ($\text{GSH} \rightarrow \text{GSSH}$), seg3n la reacci3n descrita anteriormente.

Existe evidencia creciente de que un elevado balance GSH/GSSH es necesario para el mantenimiento de la salud, ya que, entre otras cosas, promueve la detoxificaci3n de H_2O_2 , mol3cula que es extraordinariamente permeable a trav3s de la doble capa de fosfolípidos de las membranas celulares, y de otros agentes t3xicos ex3genos. N-Acetil-Cisteína (NAC) y otras mol3culas con puentes sulfhídricos (penicilamina, captopril, etc.) pueden actuar como antioxidantes “pers3” y al contribuir a la sntesis de glutati3n y aumentar por tanto el catabolismo de los RLs; de hecho NAC (tambi3n barrador de RLs, entre otras característic3s) ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la intoxicaci3n aguda por paracetamol, circunstancia en la que se producen masivamente RLs. Adem3s el glutati3n tiene efectos metab3licos tales como el elentecimiento de la neoglucog3nesis y el aumento de la glucolisis.

El glutati3n, juega tambi3n un papel importante en el envejecimiento, disminuyendo con la edad en 3rganos como hígado y cristalino; esta deficiencia es debida al bloqueo en la sntesis de cisteína desde metionina por inactivaci3n de la cistationasa²³⁷.

El aumento del aporte de cisteína, por ejemplo N-Acetilcisteína, incrementa la síntesis de glutatión, y por tanto puede ser un enfoque terapéutico interesante en la prevención de la formación de cataratas y otros procesos relacionados con los RL. Además retarda el depósito de pigmentos de la edad en células humanas cultivadas. En administración crónica a ratones y a drosófilas el glutatión o su precursor, la cisteína, retardan la aparición de la pérdida de la capacidad física en estas dos especies tan separadas filogenéticamente.

Existe una marcada disminución de GSH en el plasma y en el LRE en diversos procesos patológicos pulmonares; en estas circunstancias es lógico administrar el glutatión por vía tópica (aerosol) en pacientes con fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática y SIDA, con objeto de producir aumento del glutatión en el LRE, e incrementar la protección antioxidante. Se ha propuesto²³⁷ la administración en determinados procesos pulmonares de glutatión en forma de aerosol, 600 mg cada doce horas de glutatión reducido; por esta vía se logra un aumento significativo de los niveles de glutatión en el LRE.

Concentraciones de GSH en LRE y plasma en diversos procesos pulmonares

	LRE	PLASMA
TABAQUISMO	++	
FPI	-	
FQ	-	
VIH	-	-
SDRA		---

Tabla 1.2.1 Donde: FPI: fibrosis pulmonar idiopática; FQ: fibrosis quística; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; IRE: líquido de recubrimiento epitelial. + aumentando; - disminuido.

Precursores del Glutación:

Existe un conjunto de fármacos que se utilizan con el objetivo de regular los niveles intracelulares del GSH, al margen de que tengan o no actividad propia antioxidante: N-Acetilcisteína (NAC) y leucoproteasa secretora (LS); esta última es precursora del GSH pero carece de propiedades antioxidantes. LS es una antiproteasa sérica de 12 kDa, que se produce en las vías aéreas y las protege de la acción de la elastasa de los neutrófilos (EN)²³⁷, además de ser un precursor de GSH, elevando los niveles séricos del glutatión. Se utiliza en aquellas situaciones en que existe un aumento en la producción de EN. NAC tiene una acción directa barredora de RLs tales como ClOH y ·OH, además de ser un precursor del glutatión.

Las enzimas participantes del Sistema Glutación son:

Glutación Reductasa (GR):

Glutación Peroxidasa (GP):

Parte activa de la GP es el ion selenio. Algunas moléculas que contienen selenio, tales como el ebselen, que es un compuesto orgánico que produciría el aporte de este producto, fomentando la actividad de la GP, son utilizados en la conservación de alimentos.

Existe asimismo una relación entre los niveles de la vitamina E (el más potente antioxidante extracelular no enzimático, localizado en la membrana) y la actividad del Sistema Glutación, aunque ambas ejerzan sus acciones a diferentes niveles²⁴².

1.3.- FISIOPATOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es un proceso físico y un proceso psíquico. Al mirarnos al espejo o al recordar ilusiones antiguas, podríamos decir nosotros mismos, qué tipo de cambio se va produciendo, o si su carácter tiene más de físico que de psicológico.

El proceso de la vida es tan complejo, que explicaciones parciales difícilmente podrían explicarlo, por lo que su estudio e investigación siempre han acompañado al ser humano²⁰⁰.

Para quienes nos ven con mirada ajena a nuestra intimidad los cambios se reflejan, naturalmente, en el aspecto externo¹⁷⁰. Las fundaciones francesas IPSEN y SOFRES¹⁰⁷, en una encuesta entre 6.000 personas de 55 a 79 años, realizada en 1995, dedujeron que los principales determinantes de la percepción del envejecimiento eran, por este orden: el estado físico, el estado intelectual, el nivel de autonomía, el nivel de actividad, la apariencia física y la ayuda para los otros.

1.3.1.- TEORÍAS SOBRE EL ENVEJECIMIENTO

Desde el siglo XVIII y hasta las últimas décadas del siglo XIX y primeras del XX, existía la creencia que todo individuo estaría dotado, desde su nacimiento, de una cantidad determinada de "fuerza vital", que se iría progresivamente consumiendo a expensas del trabajo cotidiano y las inclemencias de la vida. El proceso de envejecimiento no sería sino un proceso de desgaste "espiritual" y físico del organismo¹²³.

Con el cambio del siglo, las hipótesis y teorías sobre el proceso de envejecimiento y muerte proliferaron de una forma desmedida, gracias en parte, al desarrollo de la biología celular. Santiago Ramón y Cajal criticó abiertamente el exagerado optimismo que manifestaron muchos científicos a la hora de explicar la evolu-

ción fisiológica hacia la senectud^{187,188}. Estableció dos tipos de concepciones sobre la decadencia senil: una concepción pesimista, ajena completamente a cualquier abordaje terapéutico y exenta de acciones preventivas, y una concepción optimista, que permitiría brindar a los ancianos algún remedio paliativo.

Conforme avanzaba el siglo XX, se fue progresivamente hablando de un origen multifactorial en la aparición y desarrollo de la vejez,¹⁹ delimitándose claramente unos factores ambientales o exógenos y otros endógenos u orgánicos. Aunque los últimos aún están hoy lejos de descifrarse completamente, los primeros ya fueron intuitos plenamente por Ramón y Cajal¹⁸⁷: “El hombre y los animales superiores complejamente organizados deben arrastrar, durante su existencia, una lucha incesante contra sustancias alimenticias nocivas, alternativas de temperatura, contrariedades morales y emociones deprimentes, que son otras tantas condiciones de debilidad y desarmonías orgánicas. Pero además, desde los primeros meses de la vida, el organismo se ve forzado a defenderse contra agresiones insidiosas, y no siempre evitables, de las bacterias patógenas visibles e invisibles (ultramicroscópicas). Y aunque triunfe en la contienda, esas luchas empeñadísimas contra las toxinas bacterianas, suelen dejar (no siempre) huellas en la fina estructura de los órganos y tejidos nobles (cerebro, corazón etc.), cuya resistencia y capacidad de reacción quedan notablemente abatidas¹⁸⁷”.

Ramón y Cajal da al sistema nervioso una gran importancia en el desarrollo de la senilidad. Describe cómo las neuronas, elementos histológicos “de actividad profesional más elevada”, carecen de la facultad de proliferar, de forma que, con la edad, las neuronas degeneradas van dejando huecos que serán ocupados por células de glía, siendo constante y frecuente observar placas gliales o gliosomas en los cerebros de dementes seniles¹⁸⁶. Por otro lado, sugiere la existencia de “fermentos oxidantes”, especialmente abundantes en las neuronas, que con el tiempo, serán sustituidos por material graso.

En el Sistema Nervioso Central (SNC) es fundamental distinguir entre el envejecimiento patológico o secundario, tanto desde el punto de vista morfológico como funcional y su repercusión en el funcionalismo mental y el comportamiento del individuo en general¹⁹⁶, ya que el SNC actúa como sostenedor de los niveles de actividad integradora del organismo⁴⁶. Actualmente, las más importantes líneas de investigación sobre el proceso del envejecimiento continúan adjudicando al sistema nervioso una importancia vital, como apuntan Miquel y cols.¹⁵⁰ Hoy en día, existen abiertas bastantes líneas de investigación, que tratan de abordar desde distintos campos y puntos de vista, el proceso del envejecimiento.

1.3.2.- ESPERANZA Y EXPECTATIVA DE VIDA

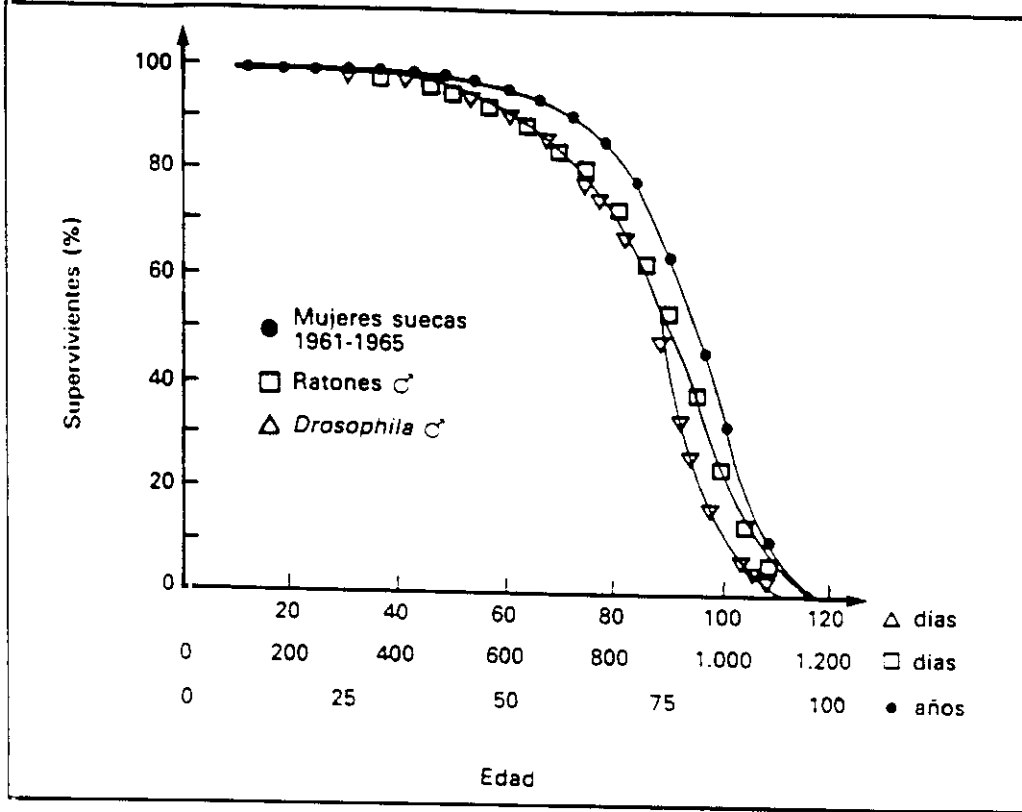
Durante el siglo XX, en España al igual que en el resto de Europa, principalmente, se ha experimentado una disminución de la tasa de natalidad junto a un aumento significativo de la esperanza de vida de la población, gracias a mejoras en la alimentación, avances en la atención sanitaria básica y en la terapéutica de la mayoría de las enfermedades infecciosas, que han dado como resultado un número y proporción cada vez mayor, de personas que alcanzan etapas avanzadas de la vida⁹⁷.

La Figura 1.3.1¹⁵² muestra la semejanza entre las curvas de mortalidad de diferentes especies, en tanto que la Figura 1.3.2¹⁵¹ la curva de mortalidad humana en condiciones ambientales óptimas (mujeres suecas) y una curva característica de los países en desarrollo.

Existen evidencias sustanciales de que la longevidad máxima está determinada genéticamente pero no, que los cambios con la edad postmadurez lo estén también.

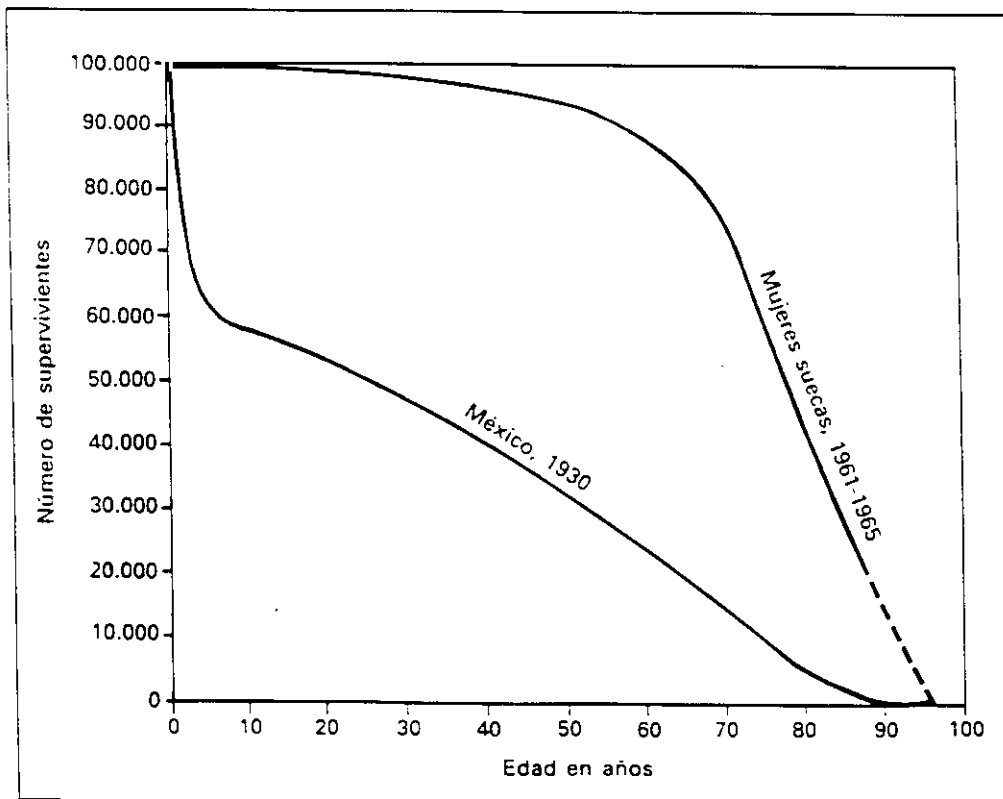
La máxima expectativa de vida para el hombre actual, está entre los 100 y 115 años. Sin embargo, con la acumulación de conocimientos sobre los mecanismos de enfermedades degenerativas y los correspondientes progresos en sus terapias, en particular los recientemente adquiridos en el campo de la biología celular, el límite de los 115 años admitido actualmente, comienza a ser puesto en tela de juicio.

Según Walford en 1994 y Malton en 1991⁶ y las experiencias de laboratorio y modelos de simulación realizados, deducen que pueden alcanzarse los 120 años. L'INSEE añade que esta perspectiva supone que el hombre haya conseguido controlar los mecanismos fundamentales del envejecimiento celular, situación que ahora no es probable sobrepasar.



Existe una sorprendente semejanza entre las curvas de mortalidad de diferentes especies (desde *Drosophila* a sujetos humanos) cuando su envejecimiento transcurre en un hábitat óptimo. Se comprueba que, a pesar de las acusadas diferencias en la longevidad media, la «fuerza de la mortalidad» se acelera en todas las especies con el paso del tiempo hasta un punto de inflexión (hacia el final de la longevidad máxima), tras el cual se desacelera la mortalidad. (De J. Miquel y cols., 1984.)

Figura 1.3.1



Este gráfico representa una curva de mortalidad humana en condiciones ambientales óptimas (mujeres suecas) y una curva característica de los países en desarrollo (población total de mujeres y varones en México, 1930). La forma «rectangular» de la curva de mortalidad de las suecas indica que casi toda la población femenina de Suecia fallece, de los 70 años en adelante, como consecuencia del proceso de envejecimiento, mientras que, en México, debido a la falta de desarrollo de la medicina e higiene y a la falta de medios en general, en 1930 había una elevada mortalidad infantil y un elevado y casi constante porcentaje de fallecimientos en la adolescencia, juventud y madurez, hasta el punto de que pocas personas llegaban a una edad avanzada. (De J. Miquel, 1981.)

Figura 1.3.2

Este estudio se refiere a países industrializados y no en desarrollo, así por ejemplo, según un informe del Consejo de Europa de Septiembre de 1994, presentado a la Conferencia de las Naciones Unidas sobre la población, relativo a la diferencia entre la esperanza de vida de los hombres entre el este y el oeste de Europa, la primera es de 65,4 años en Rusia y 66 en Europa central, mientras que en el Oeste de Europa es de 72 años.

El aumento de la esperanza de vida - cerca de un año cada 4 años- y el aumento del número de ancianos confieren una gran importancia a la medicina preventiva, entre la cual estaría la Hidrología Médica e Hidroterapia, para evitar las limitaciones y la dependencia propia de la edad. En este sentido aparece el concepto de envejecimiento con éxito²⁰⁶ que comprendería los siguientes puntos:

- gran heterogeneidad observada en el envejecimiento de los ancianos
- existencia de vías terapéuticas preventivas que permitan un envejecimiento más favorable evitando muchas patologías
- mantenimiento, a nivel satisfactorio, de las capacidades funcionales

Sólo mediante estudios longitudinales, similares a los que actualmente está realizando T.E. Seemann con el Mac Arthur Program on Succesfull Aging, de la Universidad de Yale, permiten definir mejor lo que es el envejecimiento exitoso²²².

En los países occidentales, prácticamente todos los enfermos tienen enfermedades no transmisibles. Se trata de enfermedades cardiovasculares y degenerativas relacionadas con el envejecimiento.

Los siguientes datos pueden ayudarnos a comprender mejor este fenómeno:

Según datos de la ONU, en el total de la población mundial, el porcentaje de individuos de más de 60 años que era de un 8% en 1950 y de un 9% en 1990, aumentará considerablemente en los próximos años para alcanzar un 14% en el año

2.025. Es obvio que, al mejorar las condiciones sanitarias es mayor el porcentaje de individuos que alcanzan la máxima esperanza de vida, con precisiones como que, las mujeres alcanzan mayores cotas de longevidad que los hombres, y que los orientales son más longevos y los melanoafricanos menos¹⁸².

Según diferentes datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (Tabla 1.3.I y Figura 1.3.3), dentro de cuatro años, en el año 2.000, aproximadamente el 15,14% de la población española será mayor de 65 años, lo que afecta a más de 6 millones de personas^{148,71}.

En el año 2000, por cada 100 personas entre 15 y 64 años, habrá 23 ancianos, según datos de la D. Gral. de Planificación Sanitaria del Mº de Sanidad y Consumo, y aunque sólo el 1% de los mayores de 65 años están hospitalizados temporalmente, este porcentaje supone que un 40% de las camas hospitalarias están ocupadas por este grupo poblacional, con el consiguiente problema médico y social que conlleva este aumento en la expectativa de vida⁹⁶.

**NÚMERO DE INDIVIDUOS (en miles) Y PORCENTAJE
SOBRE LA POBLACIÓN TOTAL ESPAÑOLA**

	1970	1990	2000	2010
De 65 a 74 años	2.191 --- 6,48%	3.089 --- 7,84%	3.655 --- 8,96%	3.303 --- 8,02%
De 75 a 84 años	926 --- 2,74%	1.684 --- 4,27%	1.979 --- 4,85%	2.308 --- 5,60%
Más de 85 años	188 --- 0,56%	429 --- 1,09%	543 --- 1,33%	631 --- 1,53%
Población Total:	33.823 - 9,78%	39.402 - 13,2%	40.802 - 15,14%	41.204 - 15,15%

Tabla 1.3.I Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)

El porcentaje de esperanza de vida libre de incapacidad para personas de 65 años disminuye en 4.3 puntos para las mujeres y 2.6 para los hombres²²⁴. Esto significa que el 23% de los años que una mujer puede vivir a partir de los 65 años,

lo hará con algún tipo de discapacidad, siendo este porcentaje en los hombres del 17% (Figura 1.3.4).

Experimentalmente se ha descrito aumento del tiempo de la vida media, pero no de la esperanza máxima de vida, con diversos antioxidantes, como la Vitamina E, que inhibe la peroxidación lipídica, el Butil hidroxitolueno (BHT), de igual acción, el ascorbato y la metionina, como barredores de RLs la cisteína y la hidroxilamina, el ácido norhidroguayarático, etoxiquina, ácido tiazolidincaboxílico, glutatión y N-Acetilcisteína²³⁷, lo que sugiere que los antioxidantes no aumentan la esperanza de vida sino que antagonizan determinados factores deletéreos que la acortan, al aumentar o inducir las enzimas hepáticas que los detoxifican; de hecho se ha descrito un aumento del tamaño del hígado, con incremento de las proteínas microsomales y citocromos P₄₅₀ y B₂₄₅ en los animales sometidos a la acción de antioxidantes de hasta cerca del doble respecto de los animales control.

Una identificación de los efectos tóxicos de los RLs y prevención de la aparición de las enfermedades provocadas por los RLs, sería necesaria para aumentar la esperanza y la calidad de vida (J. Barbosa. Comunicación personal)

Recientes estudios realizados, demuestran que la mortalidad a partir de los ochenta años disminuye un 1% anualmente desde hace 20 años. Si los progresos realizados durante estos últimos 20 años continúan al menos un período tres veces superior, las niñas que nazcan en Francia en la actualidad pueden alcanzar una esperanza de vida media entorno a los 92 años. (J.Vaupel. Comunicación personal)

Existe mayor proporción de mujeres centenarias que de hombres: por cada hombre que ha superado los cien años, hay cuatro mujeres.. La causa de la longevidad se encuentra en un 25% de las ocasiones en los factores genéticos, mientras que en el resto es debida a factores del entorno, como la nutrición. (V. Kannisto. Comunicación personal)

Evolución de la Población Española

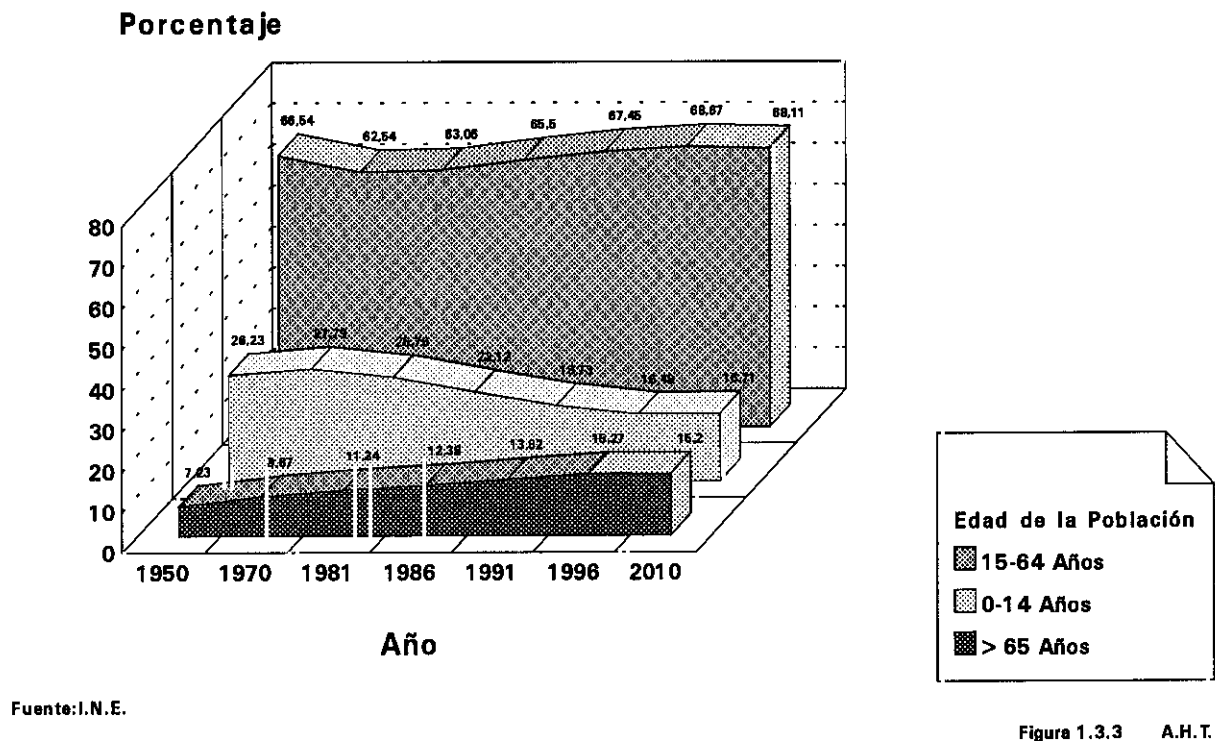


Figura 1.3.3 A.H. T.

Esperanza de Vida y Esperanza de Vida libre de Incapacidad a los 65 años en España.

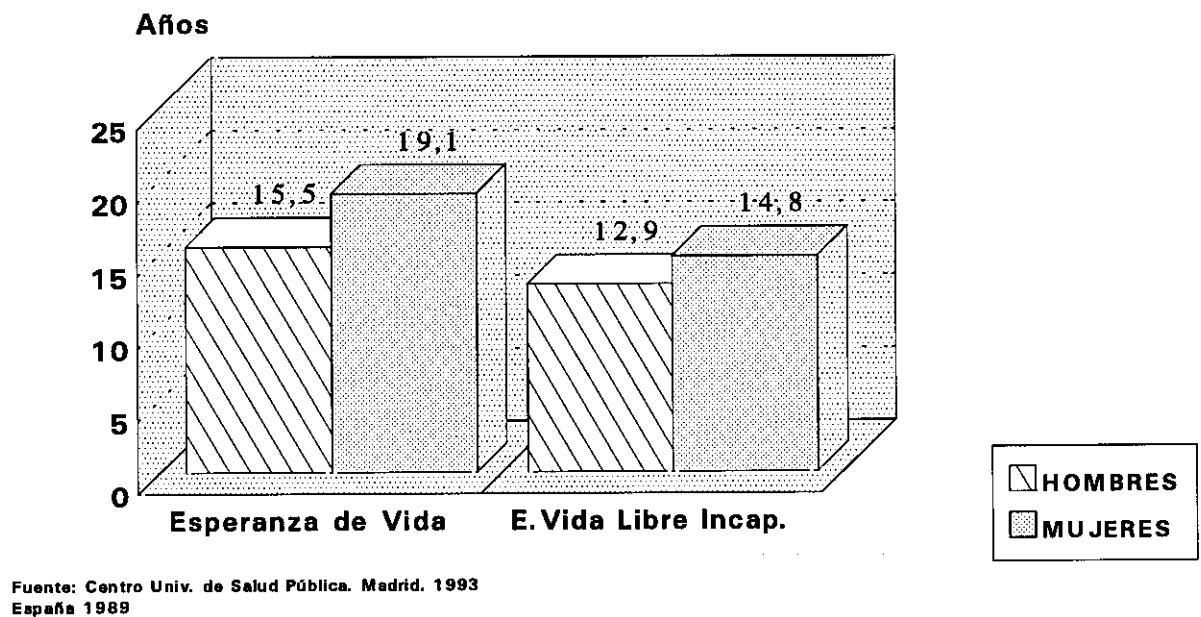


Figura 1.3.4 AHT

El aumento de la esperanza de vida tiene como ciencia soporte la geriatría, no para retardar la vejez, sino para estudiar sus diferentes aspectos¹⁰⁸, constituyendo, sin duda alguna, la especialidad del futuro¹⁰⁹ y necesitando de un mayor número de especialistas y expertos¹⁹⁸, al ser insuficientes sus cifras actuales. Aunque, al igual que la Hidrología Médica, han mantenido desde su creación en 1978 un desarrollo difícil aún después de haber demostrado su eficacia en una mejor atención al grupo social de los ancianos¹⁹⁵.

1.3.3.- PROCESO CELULAR DE ENVEJECIMIENTO

La duración de la vida celular está programada. Harman en 1955⁸⁸, estableció que el envejecimiento es el resultado de la acumulación al azar de cambios nocivos. Hayflick y cols. determinaron que el fibroblasto de embrión humano se divide no más de 50 ± 10 veces⁹². Con el transcurso del tiempo las células envejecen o se immortalizan¹²⁵, esto último se produce espontáneamente por infección vírica, por la acción de oncogenes activados o por sustancias químicas. Los sucesos que conducen al envejecimiento están programados en el genoma de cada organismo⁹², es decir que los cambios que acontecen con la edad resultan de la ordenada y secuencial expresión génica preestablecida en el programa genético de cada organismo. Este mismo autor en 1987⁸⁹, indicó que la longevidad es la expresión del máximo período de tiempo que los miembros de una misma especie viven bajo óptimas circunstancias, siendo la suma de dos componentes: 1º.- la longevidad del desarrollo o crecimiento (desde que se es concebido hasta el desarrollo sexual) y 2º.- la longevidad postdesarrollo (desde el punto en que el crecimiento se ha completado hasta el potencial máximo de vida característico de cada especie, incluyendo los acontecimientos biológicos que definen el envejecimiento).

El fenómeno más llamativo del envejecimiento de órganos es la pérdida paulatina del contenido celular en beneficio del material conectivo. Consecuentemente aumenta la cantidad de colágeno en casi todos los órganos, a excepción del hueso y la piel.

Según Walton y Packer²³⁸: “En un entorno dado, las células sufren una cierta cantidad de daño; si la velocidad a la cual éste se acumula excede el potencial genético de las células para corregirlo por división, biosíntesis o reparación, el daño se irá acumulando y conducirá al envejecimiento o la enfermedad”. El envejecimiento es un proceso que se va fraguando desde el momento mismo de la concepción.

En el envejecimiento existe una pérdida de mitocondrias que son sustituidas por gránulos de lipofucsina, entre otros.. Las células con alto nivel de diferenciación envejecen (las mitocondrias desaparecen), en tanto que las células muy indiferenciadas no lo hacen (espermatozonias, células de Kupfer etc.)

Los RLs producen modificaciones y repercuten sobre el período vital de las células, mediante peroxidaciones lipídicas con los consiguientes cambios en las membranas, en especial, como se ha mencionado antes, mitocondrias y lisosomas, así como alteraciones oxidativas de moléculas de larga vida como el colágeno, elastina y material cromosómico²⁰⁸.

La tensión arterial baja está relacionada con un incremento de la supervivencia a largo plazo en pacientes con edad avanzada (Robert Glynn, Boston USA, The Lancet 1995). Los RLs serían los responsables del deterioro de las paredes arteriales, creación de placas de ateroma y consecuentemente aumento de la Tensión arterial y disminución de la supervivencia en pacientes de edad avanzada.

1.3.4.- RADICALES LIBRES (RLs) COMO CAUSA DEL ENVEJECIMIENTO

Diferentes autores^{238,153,89,76,145} consideran que la causa primordial del envejecimiento es la producción de RLs cerca de las mitocondrias, con la consiguiente lesión del ADN mitocondrial y pérdida de la capacidad de regeneración y aumento del desorden metabólico. El envejecimiento cutáneo se debe a la acción de los RLs sobre la capa de fosfolípidos y otros componentes de la membrana celular. De estos autores, la teoría estocástica de Harman sobre los RLs es la más ampliamente

aceptada al postular que las reacciones por RLs causan el progresivo acúmulo de cambios con el tiempo, responsables del aumento de la probabilidad de enfermar y morir que acompaña al avance de la edad.

Los RLs se producen continuamente en las células y en los tejidos a través de reacciones enzimáticas y químicas, disponiendo los organismos vivos de sistemas defensivos que actúan sobre dichas reacciones. Pero, sin embargo, se producen cambios progresivos y acumulativos dando lugar al envejecimiento con aparición de enfermedades sobre todo en la parte final de la vida.

Mignini y cols.¹⁴³ han mostrado que voluntarios expuestos a la acción de rayos ultravioletas (UV) que no se ponen filtros UV, ni barredores de RLs aparecen en orina el 2-pentanol, formado durante la peroxidación lipídica del ácido linoleico y bases hidroxiladas de la timina producidas por la acción de los RLs en el ADN, con diferencia estadísticamente significativa con los que se los ponen. Igualmente Bonne y colaboradores³⁹ han demostrado que se forman RLs por la acción de los rayos UV en la piel, lo que conduce al envejecimiento acelerado de la misma.

Miquel¹⁵³ propone que el envejecimiento es un resultado no programado pero inevitable de la acumulación de la entropía (desorganización) desde el ataque de los RLs a las células diferenciadas a término, y está asociado con la pérdida de los mecanismos más efectivos de rejuvenecimiento (crecimiento y división celular mitótica), siendo las mitocondrias la diana de la injuria senescente primaria.

Una pérdida progresiva de mitocondrias es el común denominador del envejecimiento de las neuronas y otras células terminalmente diferenciadas¹⁵⁴. Esta hipótesis del ataque mitocondrial de los RLs de oxígeno explicaría el envejecimiento y ciertas enfermedades degenerativas acompañantes del envejecimiento, en diferentes órganos y sistemas, por ejemplo: Parkinson, Alzheimer, presbicia, cataratas, retinopatía pigmentosa, arteriosclerosis y otras.

La membrana mitocondrial es especialmente sensible al oxígeno ya que el 90% se procesa en la capa interna de la membrana mitocondrial. La lipofusina típica de las células envejecidas no son sino los restos de la peroxidación mitocondrial. Una de las alteraciones principales que caracterizan el proceso de envejecimiento es la muerte celular por sobrecarga de calcio originada por los RLs.¹⁵³

Las mitocondrias perderían la capacidad de regenerar las proteínas hidrofóbicas de la membrana interna. De esta forma queda claro el carácter irreversible de las lesiones peroxidativas ligadas a la respiración mitocondrial^{89,137}. El envejecimiento, en buena parte es consecuencia de la agresión producida por la formación de RLs que, no obstante, según la capacidad detoxificante del organismo, pueden causar enfermedad.

Los RLs tienen pues un papel central en el envejecimiento al dañar, entre otras, las macromoléculas de la información genética, resultando en una amplificación y extensión del daño celular o mitocondrial. Los RLs se forman por la acción de agentes externos, como las radiaciones ionizantes, ultravioletas, visibles, polucionantes ambientales etc. o radicales generados metabólicamente. La peroxidación se lleva a cabo en condiciones normales en numerosas organelas celulares: peroxisomas, lisosomas, retículo endoplásmico y mitocondrias, y está en estrecha relación con las cascadas metabólicas de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa, cruciales en las reacciones inflamatorias. La peroxidación causa daño genético por el entrecruzamiento producido fundamentalmente por el malondialdehído (MDA) con los grupos amino del ADN y de proteínas²²⁴.

Los RLs mitocondriales se muestran como factores principales determinantes de la velocidad del envejecimiento, existiendo una baja velocidad de producción de RLs cerca del DNA y una alta velocidad de reparación del DNA, produciendo en su conjunto un menor daño oxidativo al DNA y menor velocidad de envejecimiento en las especies con mayor longevidad máxima, como el hombre o las aves²⁵.

El entrecruzamiento catalítico (*cross-linking*) de las moléculas de cadena larga es una de las causas más importantes del envejecimiento, al hacer rígidas las macromoléculas, inutilizándolas y causando pérdida de su función. La peroxidación lipídica puede causar per se y a través de sus productos finales de descomposición, como MDA, lesiones en proteínas (colágeno, elastina, etc.) y ácidos nucleicos.

La deficiencia de la Vitamina E también se ha relacionado con el envejecimiento, con un aumento de la susceptibilidad a las enfermedades y con acumulación de lipopigmentos en células postmitóticas. La oferta de glutatión reductasa aumenta con la edad, pero sin evitar que ascienda la cifra de productos intermedios o finales de estas reacciones, como se demuestra con el incremento progresivo del MDA o de lipofucsina²⁴⁶.

El proceso natural de envejecimiento está marcado por una actuación de los RLs sobre el mismo. Las radiaciones solares son una de las fuentes más conocidas de RLs procedentes del exterior, siendo cada vez más peligrosas al irse reduciendo la capa de ozono que protege la Tierra, produciendo cáncer de piel y envejecimiento precoz del tejido cutáneo.

1.3.5.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL ANCIANO

La mayor parte de los estudios sobre prevalencia de hipertensión arterial en ancianos realizados en España, no establecen diferencias entre la proporción de sujetos con hipertensión sisto-diastólica o únicamente sistólica¹⁹⁷. En la variabilidad de resultados de los diferentes estudios de prevalencia analizados, el factor edad influye, ya que se describe un aumento constante, de esta prevalencia a medida que aumenta la edad, incluso por encima de los 80 años¹⁹⁹.

La OMS considera normales presiones arteriales inferiores a 140/90 mm Hg¹⁴⁷, y 135/85 en el caso de pacientes diabéticos, coincidiendo con la tendencia actual a disminuir los límites de la normalidad para ampliar las intervenciones terapéuticas a pacientes con riesgo moderado^{130,204}.

La HTA en el anciano se ha convertido en las últimas décadas en uno de los problemas de salud más importantes en los países desarrollados, incluyendo el nuestro²³¹. Este hecho obedece fundamentalmente a las siguientes razones:

- a.- La progresiva tasa de envejecimiento (13,5% de la población española), de especial relevancia para el subgrupo de los muy ancianos (mayores de 80 años)^{146,147}.
- b.- La elevada prevalencia de HTA en este grupo de edad, que alcanza, si se aplican los criterios diagnósticos actuales¹⁶³, a más del 60% de la población anciana.
- c.- Las enfermedades cardiovasculares que, son la primera causa de morbi-mortalidad en el anciano y, lo que es muy importante, la segunda causa de deterioro funcional y de pérdida de independencia.
- d.- La HTA es el principal factor de riesgo cardiovascular modificable en el anciano, ya que mediante su tratamiento, incluida la HTA sistólica aislada, disminuye ese riesgo, como ha sido demostrado fehacientemente en los últimos años^{69,84}.

e.- La necesidad de prevenir situaciones de incapacidad en las personas de edad avanzada, con el coste social y económico que ello conlleva, exige, en opinión de diversos grupos, intervenir sobre los factores de riesgo de la misma.

En cuanto al tratamiento, deben seguirse las mismas normas que para el resto de los hipertensos, aunque con matices¹⁰⁶, ya que la indicación de tratamiento farmacológico debe considerar la situación funcional, cognitiva y social del paciente así como su expectativa de vida global y, sobre todo activa.

Entre los factores de decisión deben valorarse especialmente la afectación de órganos diana, enfermedades concurrentes, existencia de otros tratamientos, ortostatismo, tipo de fármaco y posología, así como la presencia e incapacidad funcional o mental, alteraciones visuales e incontinencia urinaria, pudiendo utilizarse cualquier tipo de fármacos antihipertensivos: diuréticos (sobre todo tiacidas), calcioantagonistas (nifedipina y nicardipina), IECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (captopril), agentes antiadrenérgicos (alfa y betabloqueantes), vasodilatadores (hidralacina).

Como antecedentes se dispone de los estudios que Bert³³ realizó sobre 300 pacientes, con edades entre 70 y 90 años, tras tratamientos con aguas sulfuradas-cloruradas-sódicas en el Balneario de Eaux Chaudes, donde se comprobó una acción reguladora sobre las cifras de Tensión arterial.

Por otra parte, recientemente, Martínez Galán¹³³, observó en un estudio retrospectivo de 162 historias clínicas de pacientes tratados crenoterápicamente con aguas sulfuradas, que las cifras de T.A. sistólica y diastólica disminuyen. Este descenso era más significativo en los hipertensos, y no dependía de la edad, sexo ni tipo de tratamiento recibido. El tratamiento termal coadyuvaba a disminuir la Tensión arterial, por sí mismo y por el propio ambiente y entorno balneario (Educación sanitaria, hábitos alimenticios con dietas hiposódicas etc.). Otros estudios⁹⁸ refieren

la influencia de la ingesta no controlada de aguas mineromedicinales ricas en sodio, sobre la Tensión arterial.

La acción antihipertensora moderada del tratamiento termal en pacientes ancianos, sobre todo mayores de 75 años, hombres o mujeres, da lugar a una reducción sustancial de los ACV y de las muertes relacionadas con ellos, tanto en hipertensos sistólicos y diastólicos, como en hipertensión arterial sistólica aislada.

Últimamente ha aumentado el interés por las medidas no farmacológicas en el tratamiento de la hipertensión arterial en el anciano, al encontrarse frente a una redefinición de la misma, que considera como hipertensos a los pacientes con diastólicas superiores a 90 mmHg²³². El número de hipertensos ha aumentado extraordinariamente y la mayoría presenta cifras de hipertensión arterial ligera, en los que las recomendaciones de la OMS e ISH²⁴¹ incluyen periodos de medidas no farmacológicas antes de considerar el uso de los fármacos.

En el tratamiento no farmacológico, los buenos resultados obtenidos, se deben a una serie de medidas relacionadas con las modificaciones del estilo de vida y la educación sanitaria, que se han mostrado eficaces, siendo especialmente recomendables:

- 1º.- La restricción prudente en la ingesta de sal
- 2º.- El control del sobrepeso mediante el control dietético y reducción del exceso ponderal
- 3º.- El ejercicio físico suave y moderado para un mayor consumo energético
- 4º.- La relajación y alivio del estrés.

En los ancianos algunas de las medidas no farmacológicas, como la restricción sódica, serían incluso más eficaces que en el adulto de edad media, por lo que parece razonable intensificar en ellos tales actuaciones antes de decidir utilizar tratamiento farmacológico¹¹⁴.

El metaanálisis realizado por Law¹¹⁶ sobre los trabajos publicados en 24 comunidades que incluyen 47.000 personas de todo el mundo con el objetivo de ver la relación entre la ingesta de sodio y niveles de presión arterial, demuestran que una diferencia de consumo de sodio de 100 mEq produce una caída de presión arterial sistólica de 5 mmHg en el grupo de pacientes más jóvenes (15-19 años), y una disminución media de 10 mmHg en el grupo entre los 60 y 69 años.

No obstante, hay que ser cuidadoso con la magnitud de la restricción sódica en el anciano, dado el deterioro de la regulación del balance sódico que se produce con la edad y que hace que tengan un mayor balance negativo con la restricción de sodio y necesiten más tiempo para equilibrarlo que los jóvenes⁶⁴.

El mecanismo mediante el cual se produce una disminución de la presión arterial cuando se reduce el peso no es bien conocido, así como la elevación producida por la obesidad. Lo que sí está demostrado es que la reducción de peso en el obeso ayuda a controlar la presión arterial.

De los 16 estudios sobre disminución de la presión arterial mediante una reducción de peso, revisados por la World Hypertension League³⁶, quince fueron eficaces en diferentes grados. Excluyendo de todos estos trabajos aquellos en los que se acompañó la reducción de peso con reducción de la ingesta de sodio, podemos observar que una reducción de peso que oscila entre 1,9 y los 8,2 kg puede acompañarse de una reducción de presión arterial sistólica entre 3 y 37 mmHg y de diastólica entre 2 y 19 mmHg^{49,85,94,100,135,189,191}. Además se ha de hacer notar que cuánto más alta es la presión arterial inicial, mayor es la disminución que se alcanza con la reducción de peso.

Por cada kilogramo de pérdida de peso se produce una disminución de la presión arterial de 2,5/1,5 mmHg para sistólica y diastólica respectivamente y cuando los sujetos son sometidos a una restricción calórica no acompañada de reducción de sodio¹⁸⁹. El control ponderal se considera el pilar principal del tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial en pacientes obesos, confirmado entre

otros muchos autores por el informe elaborado por el VS Joint National Committee²³³.

La disminución del sobrepeso en la hipertensión arterial sistólica aislada del anciano puede ser beneficiosa, al menos para el 60 - 75 % de estos pacientes¹⁸⁹. Esta medida debería extremarse en los obesos con distribución androide de la grasa corporal en los que la obesidad constituye un riesgo cardiovascular más importante.

Se ha demostrado que el ejercicio ligero es suficiente para reducir la presión arterial sistólica en 20 mmHg en pacientes de edades comprendidas entre los 60 y 69 años⁸⁶. En la mayoría de estos estudios se utiliza un ejercicio físico dinámico, prolongado y predominantemente isotónico de los grupos musculares mayores, por ejemplo, andar, correr, nadar, etc., ejercicios que en ningún caso implican agotamiento extremo¹³¹.

Aún no está claro si la disminución de la tensión arterial con este tipo de ejercicio se debe a una reducción en la eyección cardíaca⁶⁷ o a una disminución de las resistencias vasculares periféricas¹⁶⁴, lo más probable es que esté involucrada una reducción de la actividad simpática y de la resistencia a la insulina^{112,164} y un efecto natriurético, aunque podría ser también responsable de este efecto un mayor diámetro de los vasos de resistencia como consecuencia de una apertura y proliferación del lecho capilar en los músculos entrenados¹⁰³

1.4.- AGUAS SULFURADAS. TERAPÉUTICA DEL AZUFRE^{3,9,16,18,141,176,217}

1.4.1.- BIOQUÍMICA Y PRESENCIA DE AZUFRE EN LAS AGUAS MINERO-MEDICINALES

El cuerpo humano contiene un 0.64% de azufre, siendo este componente el sexto en importancia, lo que representa cerca de 150 gramos que se excretan en forma de sulfatos, por heces y orina²¹⁵.

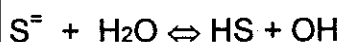
De la importancia que el azufre y las aguas sulfuradas siempre han tenido, ya nos lo relató Plinio el Viejo, el cual describió como era obligado a los legionarios que volvían de las campañas militares ir a tomar , a su regreso, baños de aguas sulfuradas por un período no inferior a 15 días³².

Tanto el sulfato como el sulfuro se encuentran en muchas aguas Minero-medicinales (AMM), existiendo una clara relación entre el azufre y las propiedades terapéuticas de determinadas AMM.

El átomo de azufre tiende a ceder $2e^-$ que faltan en su último nivel, es por tanto electronegativo, con un valor de electroafinidad de -3,44 ev y un estado de oxidación de -2.

El azufre en forma reducida (valencia -2), puede estar presente en las aguas, bien como molécula no dissociada (H_2S) o como ion (HS^-) y rara vez como sulfuro (S^{2-}).

Con este estado de oxidación el azufre puede formar los iones sulfuro (S^{2-}) y sulfhidratos o hidrosulfuros (SH^-). Los sulfhidratos son fácilmente solubles en agua; de entre los sulfuros, los alcalinos se disuelven también fácilmente, sufriendo fuerte hidrólisis según la siguiente ecuación:



Ecuación 1.4.1

En las AMM se puede encontrar azufre coloidal, que es una forma amorfa del azufre S_8 , ordenados en forma de anillo octogonal con los átomos situados en dos planos y unidos mediante enlace covalente de 212 pm de longitud y 105° de ángulo de valencia⁸.

Aunque el azufre puede tener diferentes valencias, los compuestos con grado de oxidación -2, son los que realmente interesan en Hidrología Médica, es decir el sulfuro de hidrógeno, los sulfhidratos y los sulfuros, aunque también los sulfatos (+6).

Según el pH y la temperatura del agua, el azufre se puede presentar de diferentes formas. Con pH inferior a 10 se debe descartar la presencia de sulfuros (Figuras 1.4.1 y 1.4.2).

Relación de las diferentes formas de azufre reducido y pH

pH	4	5	6	7	8	9	10
H ₂ S (%)	99.6	98.8	78.3	43.9	7.8	0.8	0.09
HS ⁻ (%)	0.2	1.2	21.7	56.1	92.7	92.2	99.1

Tabla 1.4.I

Como se puede observar, por la Tabla 1.4.I, no es suficiente conocer la cantidad total de azufre reducido contenido en una determinada agua, siendo preciso tener en cuenta su pH, para saber la cantidad de azufre reducido que se encuentra como H₂S o HS⁻, ya que a partir de valores de pH>6 aparece el HS⁻ y por debajo de 6, H₂S (Figuras 1.4.1 y 1.4.2).

H ₂ S	Sulfuro de Hidrógeno	pH < 6
HS ⁻	Sulfhidrato	pH: 3.5 - 11
S ⁼	Sulfuro	pH: 11 - 14

Tabla 1.4.II (T° = 25°C)

Relación Sulfuro de Hidrógeno, Sulfhidrato y Sulfuro en las Aguas Minero-medicinales

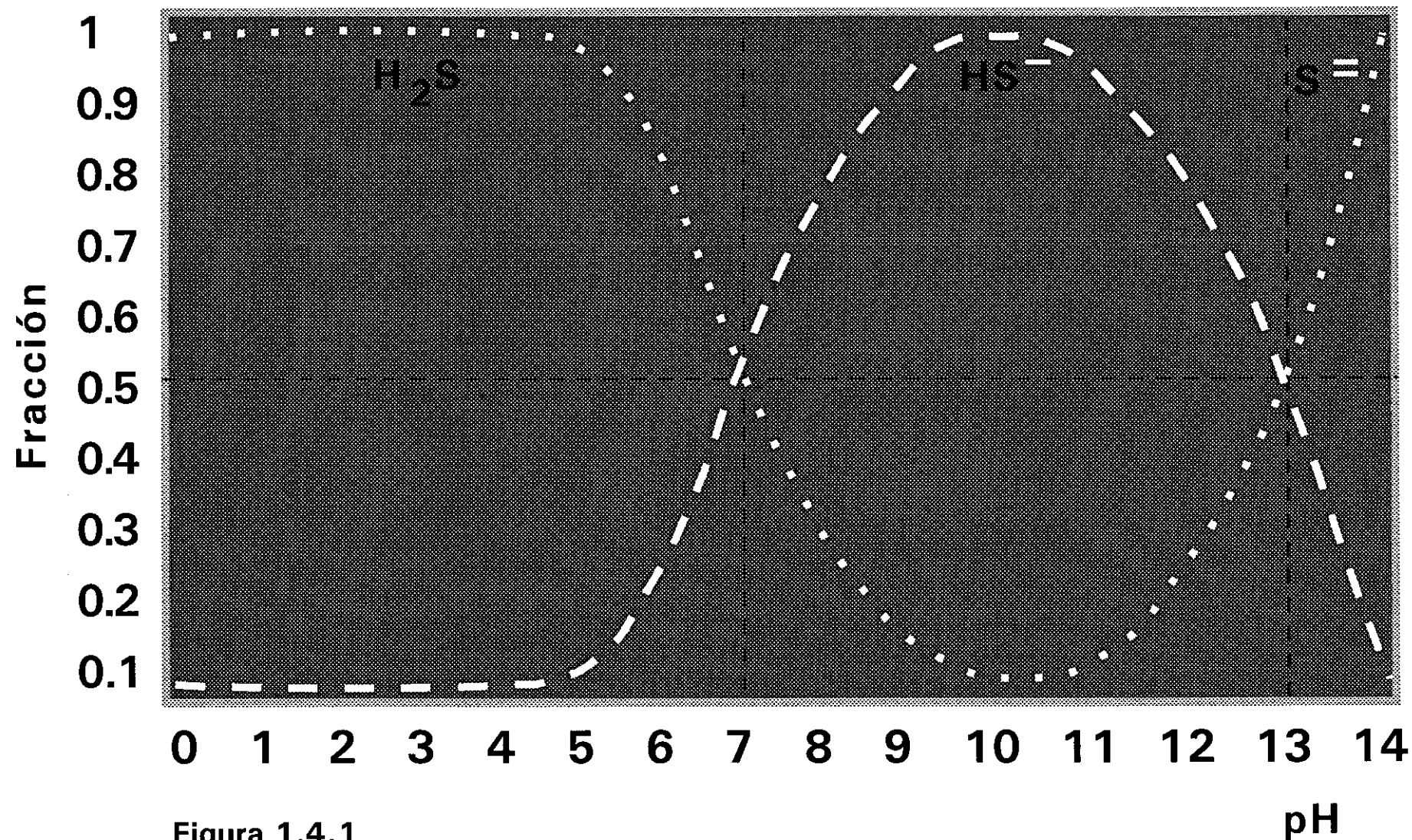


Figura 1.4.1

A.H.T.

Formas del azufre en función del potencial Redox y del pH

($T^a = 25^{\circ}\text{C}$, $P = 1\text{atm.}$, $\text{st} = 0,1\text{M}$)

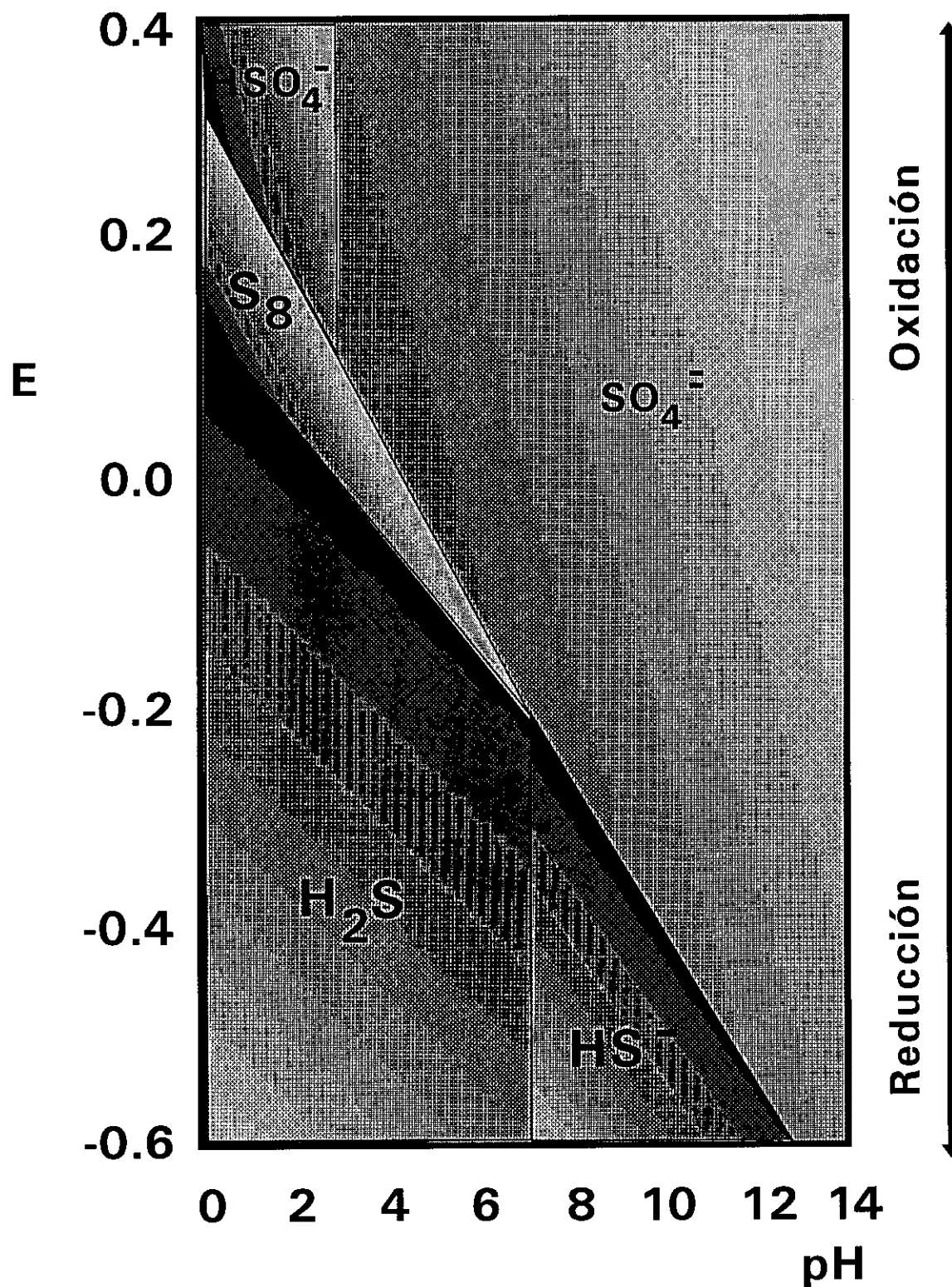
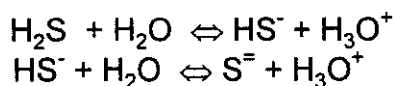


Figura 1.4.2 (A.H.T.)

Fuente: Garrels y Naeser

AGUAS SULFURADAS:

El sulfuro de hidrógeno (H_2S) con el agua (H_2O) da lugar a los sulfhidratos (HS^-), a partir de un pH 3,5 - 4. Sin embargo a un pH entre 11 y 14, dará lugar a los sulfuros (S^{2-}).



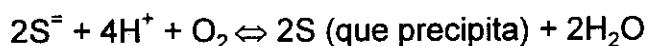
Reacción 1.4.2

El sulfuro de hidrógeno se encuentra en las AMM sulfuradas, así como en los gases expulsados por los volcanes, siendo un gas inflamable, de olor característico a "huevos podridos", que se puede notar en el aire con sólo concentraciones de 2 microgramos/litro¹¹⁸.

Es un gas venenoso cuya máxima concentración tolerada durante largo tiempo es de 20 mg/l, siendo tan tóxico como el ácido cianhídrico en concentraciones de 1000 mg/l⁴².

Es soluble en agua, disolviéndose 1 gramo en 187 ml, a una temperatura de 10° C. Una solución de H_2S tiene carácter ácido. Es menos soluble a medida que aumenta la temperatura del agua. El motivo por el que sus sales se hidrolizan intensamente es debido a que el sulfuro es un ácido débil con $\text{pK}_1 = 7$ y $\text{pK}_2 = 14$.

El sulfuro de hidrógeno es un agente reductor que se oxida fácilmente y los productos de oxidación obtenidos van a depender de los agentes oxidantes (oxígeno del aire, hierro trivalente, nitritos) y de su concentración que lo oxidarán en solución acuosa a azufre.



Reacción 1.4.3

Esta es la causa de formación de azufre coloidal que se encuentra en las AMM y en sus biogleas. El Sulfuro de hidrógeno también se puede producir por reducción en las capas profundas de agua con escaso contenido de oxígeno y elevada concentración de fitoplancton.

$\text{H}_2\text{S} \rightleftharpoons \text{S} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$	$E = 0.141 \text{ vol.}$
$\text{S}^{=2} \rightleftharpoons \text{S} + 2\text{e}^-$	$E = 0.508 \text{ vol.}$
$\text{HS}^- + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{S} + \text{H}_2\text{O} + 2\text{e}^-$	$E = 0.478 \text{ vol.}$

Reacciones 1.4.4

Pueden existir diferentes formas del azufre en función del Potencial REDOX y el pH, representadas en el esquema de Garrels, R.M. y Naeser C.R.⁷⁴, descrito recientemente por E. Veldeman²³⁶.

1.4.2.- FARMACOCINÉTICA DEL AZUFRE POR VÍA ORAL, CUTÁNEA E INHALADA

El azufre disponible para uso tópico puede encontrarse en cuatro formas: sublimado, lavado, precipitado y coloidal. Se ha utilizado en el tratamiento del acné, rosácea, caspa, dermatitis seborreica y escabiosis a concentraciones del 1 al 10%. Se estima que son necesarias concentraciones de un 2% para conseguir el efecto queratolítico. Aunque puede ayudar a la reducción de las papulo-pústulas del acné, a su vez puede promover la formación de comedones y establecer un círculo vicioso¹⁴⁴. A concentraciones mayores de un 15% es un irritante cutáneo¹²⁰. También se ha utilizado en medicina homeopática.

Otras formas de azufre disponible para uso tópico y homeopático son el potasio sulfurado y el cal sulfurada (una mezcla de sulfato cálcico y al menos un 50% de sulfuro cálcico).

Se ha estimado que se absorbe aproximadamente un 1% del azufre administrado tópicamente⁶² en pomada. Se puede suponer que el porcentaje de absorción del azufre va a depender de la temperatura de la piel. Los niños parecen ser más sensibles que los adultos al azufre; se han comunicado casos fatales en niños después de la aplicación de azufre en amplias superficies del organismo para el tratamiento de la escabiosis¹⁹⁰. No se recomienda su utilización en niños menores de 2 años, excepto bajo estricta supervisión médica.

Dos horas después de la administración tópica se ha detectado azufre en la epidermis y en las 8 horas siguientes en todas las capas de la piel, a las 24 horas desaparece⁷⁵. En el queratocito el azufre se reduce a sulfuro de hidrógeno; este metabolito parece ser el responsable de la actividad queratoplástica y queratolítica¹²⁰.

El azufre por vía oral se ha utilizado como laxativo o purgante¹⁹³ a dosis de 2 a 4 gramos⁹¹, el azufre puede convertirse parcialmente en sulfuro, que estimularía el intestino y produciría el efecto catártico; el sulfuro absorbido se elimina como sulfato principalmente por filtración renal^{35,80,93}. Con la ingestión de azufre se ha producido sulfohemoglobinemia^{80,193} que no se ha descrito con las formulaciones tópicas. Se ha estimado que la dosis oral tóxica en adultos es de 10 a 15 g⁵⁸, y según otras fuentes en 0,5 mg/kg. a 5 mg/kg³⁵. Algunos pacientes se han recuperado después de la ingesta de 60 a 250 gramos^{35,101}. Para las sales de azufre (sales alcalinas metálicas de sulfitos con sodio, potasio, calcio o zinc) se estima que la dosis letal en humanos probablemente es de 5 mg/kg. (Gosselin, 1984).

En un estudio con voluntarios sanos dosis de 500 a 750 mg/d de azufre coloidal administradas durante 10 días no produjeron efectos tóxicos⁸¹.

Las concentraciones normales de sulfato sérico son de 0,5 a 1,5 miliequivalentes/litro. En pacientes con intoxicación por azufre y acidosis metabólica se han detectado concentraciones de 2,3 mE/L³⁵ y de 24,6 mE/L²²¹.

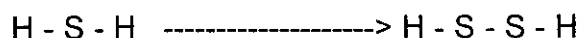
El azufre puede encontrarse también en forma de sulfitos. La ingesta de metabisulfito sódico y otros sulfitos puede producir irritación gástrica por liberación de ácido sulfuroso¹⁹³. Desde 1959 la FDA ha reconocido como seguros seis compuestos de sulfitos, que incluye el dióxido de sulfuro, el bisulfito sódico, el bisulfito potásico, el metabisulfito sódico y el potasio metabisulfito. *Estos compuestos se utilizan unidos a numerosos fármacos como antioxidantes* y para preparar derivados solubles en agua; la cantidad total oscila de un 0,01% a un 1%. Además de utilizarse en la manufactura de fármacos activos, también se utilizan como parte de los ingredientes farmacéuticos inactivos que componen el medicamento (dextrosa, gelatina, almidón).

Se desconoce la repercusión clínica de las cantidades totales residuales de este dióxido de azufre; el contenido máximo de dióxido de sulfuro admitido por la USP/NF en el almidón es de 0,008% y en la gelatina de 0,15%. En las pruebas de provocación oral con sulfitos encapsulados generalmente se requieren dosis equivalentes a 5-25 mg de dióxido de sulfuro para provocar la reacción de hipersensibilidad⁵⁵, pero también se han descrito casos de reacciones de hipersensibilidad a los sulfitos que forman parte de los medicamentos^{55,193}, sin embargo, sigue manteniéndose su uso porque no existen alternativas, incluso se acepta que la adrenalina pueda contener sulfitos y la presencia de estos no excluye su uso en pacientes sensibles a sulfitos⁵.

Otra fuente de sulfitos son las preparaciones de alimentos de restaurantes que pueden contener en una comida hasta 200 mg de sulfitos. En la dieta americana la media de sulfitos estimada es de 2-15 mg. En un informe de la FAO en 1973 se consideró que la ingesta aceptable diaria de sulfitos y de dióxido de sulfuro era de 700 microgramos/kg. Estos estándares están pendientes de la revisión de reacciones de hipersensibilidad idiosincrática⁶⁸. La FDA requiere que los laboratorios fabricantes de fármacos informen en sus productos del contenido de sulfitos, y que los productos alimenticios que contengan más de 10 partes por millón (ppm) también deben incluir esta información⁵⁵. Además, la FDA restringió su uso en alimentos⁵.

1.4.3- FORMACIÓN DE AGUAS SULFURADAS Y REACCIÓN FRENTE A LOS RADICALES LIBRES

El sulfuro de hidrógeno (H_2S), en estado reducido pasa a disulfuro dimerizado



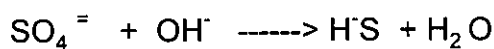
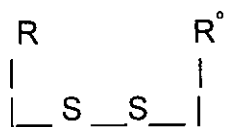
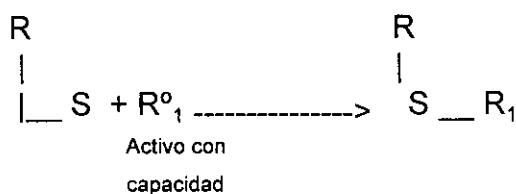
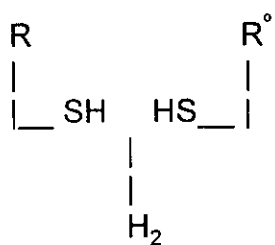
El Radical Libre ayuda a dimerizar (formar el dímero), pasando a adquirir una conformación estable.



Así por ejemplo, 2 moléculas de metil sulfhidrato, reaccionarían de la siguiente manera:



El grupo sulfuro interviene como barredor de Radicales Libres



1.4.4.- CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUAS SULFURADAS. ACCIONES TERAPÉUTICAS, INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las aguas sulfuradas contienen más de 1 mg de azufre tituable por litro, de azufre divalente biológicamente activo, en forma de H_2S o HS^- . Como ya se ha señalado anteriormente, con un pH inferior a 6-7 se produce predominio de H_2S sobre HS^- . Con pH entre 7 y 11 cambia el predominio y por encima de 11 no aparecen H_2S ni HS^- surgiendo el ion sulfuro (las únicas que realmente se pueden denominar aguas sulfurosas), aunque es muy raro encontrar pH's tan altos.

Las acciones terapéuticas son debidas, además de las ejercidas por los efectos mecánicos y térmicos del agua, a las originadas por la acción del azufre divalente principalmente, así como a la sulfuraria (microorganismos aerobios, bacterias saprofíticas autótrofas, dependientes del azufre en su metabolismo, que liberan azufre a partir del hidrógeno sulfurado, entre otros. Estas bacterias obtienen energía por un proceso de oxidación de los compuestos azufrados, que les permite formar formaldehído a partir del carbónico y sintetizar materia orgánica, liberando azufre. Este complejo sistema debidamente obtenido y preparado tiene una importante aplicación en la terapia de diversos procesos, sobre todo cutáneos, produciendo efectos estimulantes inespecíficos, comparables a los que siguen a la administración parenteral de azufre coloidal.

El azufre divalente tiene una importante capacidad oxido-reductora a nivel tisular y antitóxica a nivel hepático. El paso del azufre a las articulaciones es ya admitido, desde que Messini lo comprobó utilizando aguas sulfuradas. Los beneficios de las aguas clorurado sódicas sulfuradas, se deben al paso del azufre al interior del organismos, ejerciendo una acción de estímulo. El tratamiento crenoterápico con estas aguas suplen la falta de azufre en el organismo, mejorando su balance y favoreciendo su retención en mucosas y articulaciones

Las aguas sulfuradas, sobre todo las ricas en calcio son desensibilizantes, mejorando las respuestas anafilácticas y alérgicas, posiblemente debido a que hacen disminuir la tasa de globulinas plasmáticas.

También producen efectos sobre algunas funciones metabólicas, aumentando los productos del catabolismo proteico (urea y ácido úrico en orina), o realizando una función hipoglucemiante que potencia y estimula la actividad insulínica, favoreciendo una mejor tolerancia a la glucosa.

A nivel del **Aparato Respiratorio** aumentan la actividad refleja del centro respiratorio induciendo hiperpnea con una mejor frecuencia y profundidad respiratoria^{161,162}, aumentando a nivel bronquial las secreciones y fluidificación de la mucosa y mejorando la actividad fisiológica de los cilios en procesos inflamatorios y catarros crónicos prolongados. Su acción mucolítica mejora la circulación local, ejerciendo acciones antiinflamatorias y cicatrizantes.

Las aguas sulfuradas absorbidas por el árbol bronquial y alveolar, pero muy especialmente por las vías respiratorias altas, ejercen notablemente efectos de tipo resolutivo, regenerando al propio tiempo el epitelio por estimulación de las defensas inespecíficas y mejorando la nutrición celular, obteniendo importantes mejorías en determinados procesos respiratorios.

En el **Aparato Digestivo** su función es antiácida, estimulando el peristaltismo intestinal. Tienen acciones coleréticas y mejoradoras de la circulación portal, aunque su función más importante es la protección del hepatocito, que consigue por la acción del azufre, elevando el glucógeno y desempeñando una acción antitóxica.

A nivel **dermatológico**, el azufre reducido actúa como queratoplástico, estimulando la proliferación de células y la queratinización y cicatrización, con acciones antiparasitarias y fungicidas⁸², mientras que el azufre oxidado es queratolítico, debi-

do a la formación de átomos de polisulfitos en los puentes de unión cistínicos de la queratina cutánea que producen una disminución de su estabilidad¹¹¹.

La piel lesionada y enferma absorbe muy bien, a cualquier temperatura del baño, el azufre coloidal y del H₂S, aumentando por otra parte la circulación de los capilares. **Aumenta también el glutatión en sangre.** y por ello la forma reducida de las vitaminas C (Ac. ascórbico), restringe los procesos alérgicos.

A nivel del **Aparato Circulatorio**, induce a la vasodilatación e hiperemia con aumento de la permeabilidad capilar. su acción es normalizadora, mejorando la circulación cutánea, sobre todo de las extremidades en trastornos vasculares y heridas, así como después de amputaciones, Schnizer^{218,219,220}. Produce una disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica, tanto más cuanto más hipertónicos sean los baños, siendo actualmente en Rusia una importante indicación de tratamiento¹⁷⁸. Para que pueda ejercer su acción hiperémica a nivel vascular cutáneo periférico, necesita de concentraciones mínimas superiores a 4 mg/l.

A nivel de las **Articulaciones**, el ácido condroitin sulfúrico, un mucopolisacárido que contiene azufre, se encuentra particularmente abundante, en el cartílago articular, unido a una proteína, constituyendo una sustancia que se llama condromucoproteína. La disminución de esta sustancia, provoca una merma de las cualidades mecánicas del cartílago, tales como la solidez, elasticidad, y capacidad de resistencia, hasta tal punto que muchos reumatólogos, conceden tanta importancia a esta sustancia, que suelen colocar el sulfato de condroitina en el centro del proceso patógeno de las artrosis. Por otra parte es conocido de antiguo que en algunos procesos reumáticos está alterado el metabolismo del azufre.

Pero es a nivel **inmunológico**, donde las aguas sulfuradas están demostrando más su influencia y su acción antiinflamatoria, según han descrito Prätzel y Artmann de forma continuada desde 1987²⁰, ya que a nivel de las células inmuno-competentes de Langerhans, en aguas con concentraciones de 1 a 100 mg/l de

sulfuro de hidrógeno, producen inhibición parcial de su actividad, efecto que no ocurre con el azufre coloidal, los sulfatos o los tiosulfatos. Este comportamiento hace suponer, que la acción antiinflamatoria que realizan las aguas sulfuradas en los procesos reumáticos y los efectos favorables obtenidos en las afecciones alérgicas cutáneas, como las dermatitis atópicas, y procesos autoinmunológicos, pudiera ser debido a esta respuesta inmunológica, tal vez como consecuencia de la liberación de diversos tipos de citoquinas que actúan por vía humoral¹⁷⁴.

Por otra parte, concentraciones inferiores a 4 mg/l de sulfuro de hidrógeno muestran una menor inhibición a las células de Langerhans, y cantidades más elevadas las hacen casi desaparecer en su mayoría. De esta forma con una concentración 10 veces superior (40 mg/l) se bloquean el 50% de las células en la epidermis¹⁷⁵.

La necesidad de la presencia del sulfuro de hidrógeno en todas las anteriores acciones se comprueba si cloramos el agua sulfurada, ya que en este caso no contendría sulfuro reducido, y no se producirían los efectos hiperémicos de la piel, pues la oxidación del azufre hace perder actividad terapéutica.

En resumen, se pueden distinguir acciones terapéuticas locales y generales, sea cual sea la vía de entrada al organismo. La acción generalizada será proporcional a la cantidad de azufre absorbido, siendo este punto muy importante, ya que pacientes que recibieran tratamiento tópico por dos vías diferentes, como pudiera ser la balneoterápica y la peloterápica, obtendrían, mejores resultados debido a una mayor absorción de sulfuro de hidrógeno.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

1.- Afecciones de las vías respiratorias y ORL: Actividad antibacteriana con aumento de las defensas de mucosas en vías altas^{161,162}. acción mucolítica sobre la mucosa bronquial¹⁶¹, con reactivación del aparato ciliar, aumento de las secreciones y disminución de la viscosidad por la ruptura de los puentes disulfuro de la mucoproteína fibrilar y formación de Radicales Libres HS⁻ con fragmentación de la mucoproteína y aumento del surfactante. Esta acción mucolítica se realiza en procesos inflamatorios crónicos, como rinitis hipertróficas o atróficas, faringitis, sinusitis, laringitis, bronquitis mucopurulentas, procesos asmáticos hiperérgicos etc.

en ORL: Rinitis vasomotora, rinitis crónica, Faringitis crónica, catarro tubárico, secuelas de la sinusitis crónicas, laringitis crónica. traqueitis.

En las vías aéreas inferiores se consiguen importantes mejorías, en las bronquitis crónicas, bronquitis asmáticas (sin participación cardiaca), catarro del fumador, bronquiectasias. enfermedades profesionales respiratorias y en algunos casos de enfisema, siendo las contraindicaciones el Status asmático, cor pulmonale, procesos hemoptoicos, tuberculosis laringea, tuberculosis pulmonar, neoplasia de la laringe y del pulmón.

2.- Afecciones dermatológicas: Principalmente psoriasis, si se combina con la helioterapia. Dermatitis infectivas y parasitosis, así como el eczema crónico tórpido, que en caso de estadios rebeldes de gran cronicidad obtienen buenos resultados con la ducha filiforme. Acné, eritemas, seborreas, prurito, micosis, estando especialmente contraindicado en el eczema húmedo y dermatitis agudas.

3.- Afecciones Reumatológicas: Procesos crónicos degenerativos o inflamatorios, sobre todo si se combina la balneación con la hidrocinesiterapia. Artropatías degenerativas, artrosis, reumatismo extraarticular, y la enfermedad metabólica Gota.

Por lo que respecta a las *artropatías inflamatorias*, sólo podrá establecerse la indicación de la cura termal , cuando se haya normalizado la velocidad de sedimentación. Cumpliendo esta condición, podría estar indicada la cura balnearia en las artropatías secundarias a la enfermedad reumática (Reumatismo poliarticular agudo), en las artropatías de la artritis reumatoide (Poliartrosis crónica primaria), de la espondilartritis anquilopoyéticas, en el síndrome de Felty, poliartritis rizomélica, poliartritis psoriásica, etc, siendo las Contraindicaciones.: Artropatías inflamatorias en Brotes agudos, Artropatías bacterianas

4.- Afecciones Odonto-estomatológicas: sobre encías y piezas dentarias, actuando sobre la placa dental por su acción oxido-reductora. Mejora el trofismo tisular gingival y la circulación local, haciendo desaparecer los edemas. se comporta como agonista de los índices de mineralización en tejido dentinario²¹⁴.

5.- Procesos ginecológicos: en procesos crónicos accesibles mediante irrigaciones y pulverizaciones , prurito, liquen esclero-atrófico, vulvovaginitis crónica recurrente. Todas las inflamaciones crónicas de los órganos pelvianos que no sean de origen tuberculoso, ni tumoral. Amenorreas de causa hipofisiaria y las hipofunciones ováricas.

6.- En secuelas de traumatismos por accidentes de circulación o laborales, así como deficiencias motoras subsiguientes a accidentes cerebrales o medulares antiguos

Duración de la cura.: Como término medio, se debe realizar un tratamiento de quince días de estancia en el balneario, para que la crenoterapia produzca sus efectos. No se debe olvidar que, gran parte de los enfermos, son crónicos, que han estado meses o años intentando tratarse por otros medios terapéuticos o con múltiples medicamentos, si conseguir ningún resultado práctico.

CONTRAINDICACIONES DE LA CURA BALNEARIA.

La crenoterapia con aguas sulfuradas estará contraindicada en situaciones con febrícula, taquicardia, arritmias o hipertensión descompensada, en lo que respecta a la exploración clínica; asimismo la contraindican la velocidad de sedimentación acelerada, la anemia, la seroglutinación positiva de los Brucelas por encima del 1/80, un alto índice de antistreptolisina, uremia elevada y la presencia de hematíes y cilindros en el sedimento urinario. La diabetes debidamente compensada y sin complicaciones, así como la hiperuricemia, no constituyen contraindicación alguna para la cura balnearia.

Como **efectos secundarios** al tratamiento, es de destacar la "Crisis termal" y la "Fiebre termal", por efectos de inadaptación de determinados pacientes al tratamiento, mediante manifestaciones de tipo cutáneo que aparecen en la primera semana del tratamiento debido a alteraciones del equilibrio coloidal determinante de un choque coloidoclásico, trastornos neurovegetativos y reactivación del cuadro patológico objeto del propio tratamiento. La interrupción de la cura y extremar las medidas higiénicas serán el remedio ante estos efectos secundarios²⁰⁹.

También es posible que en la Crisis Termal se produzca liberación de endotoxinas que aumentan la tasa de lipoperoxidación, con liberación de calcio del retículo sarcoplásmico que no puede volver a absorberlo, produciendo efectos bloqueantes de la placa motora, con daño muscular y aumento rápido y severo de la temperatura corporal. Situación similar a la hipertermia maligna cuyo tratamiento es dantrolene (bloqueante de los movimientos intracelulares del calcio).

1.4.5.- VÍAS Y TÉCNICAS DE APLICACIÓN

Las aguas sulfuradas pueden ser utilizadas por todas las vías de administración, absorbiéndose fácilmente.

El azufre divalente reducido puede atravesar la piel y mucosas siendo su absorción más fácil en el caso del sulfuro de hidrógeno y del ion sulfhidrato. También se absorbe por otras vías y su coeficiente de absorción siempre es el mismo de 3,2326, aproximadamente 100 veces mayor que el del oxígeno.

Una vez que el azufre reducido es absorbido y alcanza el torrente circulatorio, efectuará su acción terapéutica, para posteriormente ser eliminado en forma oxidada por las vías digestiva y renal, y también aunque en menor proporción por la piel y con el aire espirado (forma reducida).

La **cura hidropínica** es rara en este tipo de aguas, motivo por el cual en caso de hacerse, lo es en dosis pequeñas y según la tolerancia de cada paciente, con tres tomas en ayunas y antes de las comidas en 2 ó 3 dosis separadas, 10-15 minutos entre sí.

La **vía inhalatoria (vía atmiónica)** para las patologías respiratorias se realiza mediante la fragmentación de las gotas de agua en tamaños diferentes, según el área pulmonar a la que se desee acceder. Así se fragmenta en:

- a/ gotas gruesas (10 - 50 μ) para la vaporización natural en vías respiratorias altas.
- b/ Partículas (10 - 15 μ) en forma de nebulizadores y aerosoles para vías respiratorias bajas, bronquiolos y alveolos.

Se utilizan duchas nasales, pulverizaciones y gargarismos, sobre todo en afecciones otorrinolaringológicas.

Mediante la **vía tópica**, se actúa, inicialmente en el lugar de aplicación, para posteriormente ser reabsorbido y mediante el torrente circulatorio distribuido por todo el organismo.

Se utiliza la balneación en bañera o piscina. Se utiliza en las afecciones del aparato locomotor, al igual que el chorro y la ducha, bien sola o combinada con hidromasaje.

Los peloides a base de *biogleas* y *sulfuraria* son aplicaciones tópicas de excelentes resultados, que además de beneficiarse de los efectos del azufre, utiliza la terapia térmica.

A nivel tópico también produce acciones inespecíficas de estimulación y respuesta hipofisopararrenal.

Otros efectos conseguidos en los tratamientos, son los de las propias técnicas de administración utilizadas (acciones físicas, mecánicas y térmicas), unidas a las influencias psicotrópicas y a otros efectos específicos como la elevada temperatura del agua que potencializa la acción estimulante, la radiactividad acompañante, de efecto sedante, el cloruro sódico asociado, de efecto tonificante o el propio estado coloidal, que aumenta los efectos protectores y antiinfecciosos de piel y mucosas.

Tanto la aplicación como el seguimiento de las indicaciones terapéuticas y los resultados obtenidos con las aguas sulfuradas han sido ampliamente estudiados a nivel nacional, por Maraver¹²⁶ y Meijide¹⁴⁰, utilizando técnicas crenoterápicas por vía atmérica, en estos últimos, con los que se obtuvo resultados muy favorables con manifiesta mejoría en un 75% de los casos y una duración de los efectos terapéuticos postratamiento entre nueve meses y medio y diez meses^{126,140}.

1.4.6.- PASO A TRAVÉS DE LA PIEL DE LOS FACTORES MINERALIZANTES DE LAS AGUAS SULFURADAS

La piel funciona como una membrana a través de la cual existe un transporte facilitado, pudiendo pasar agua y las sustancias en ella disueltas, como el azufre, que se absorbe a través de la piel debido a un gradiente de concentración que facilita el paso a través de dicha membrana.

Desde un punto de vista físico, el agua y los solutos pueden atravesar las membranas por diferentes mecanismos, como se puede ver en la Figura 1.4.3 . En el caso del azufre, la absorción del sulfuro de hidrógeno), se producirá mediante un proceso de DIÁLISIS (Gradiente de concentración a Flujo de Solute). Lo referido al proceso de absorción de agua es la ósmosis.

Un hecho interesante, sería medir cuánto sulfuro atraviesa la piel y en cuánto tiempo. En este sentido el Profesor Armijo Castro, en 1986¹², estableció la forma mediante la cual poder estudiar el flujo cruzado en la Diálisis de sustancias.

Las sustancias medicamentosas, como el azufre, pueden atravesar la piel, depositarse en ella y absorberse, para posteriormente distribuirse por todo el organismo. Según este concepto, fácilmente se pueden interpretar las acciones de las AMM sulfuradas en base a la absorción que del azufre se produzca.

CIRCULO DE MEMBRANAS

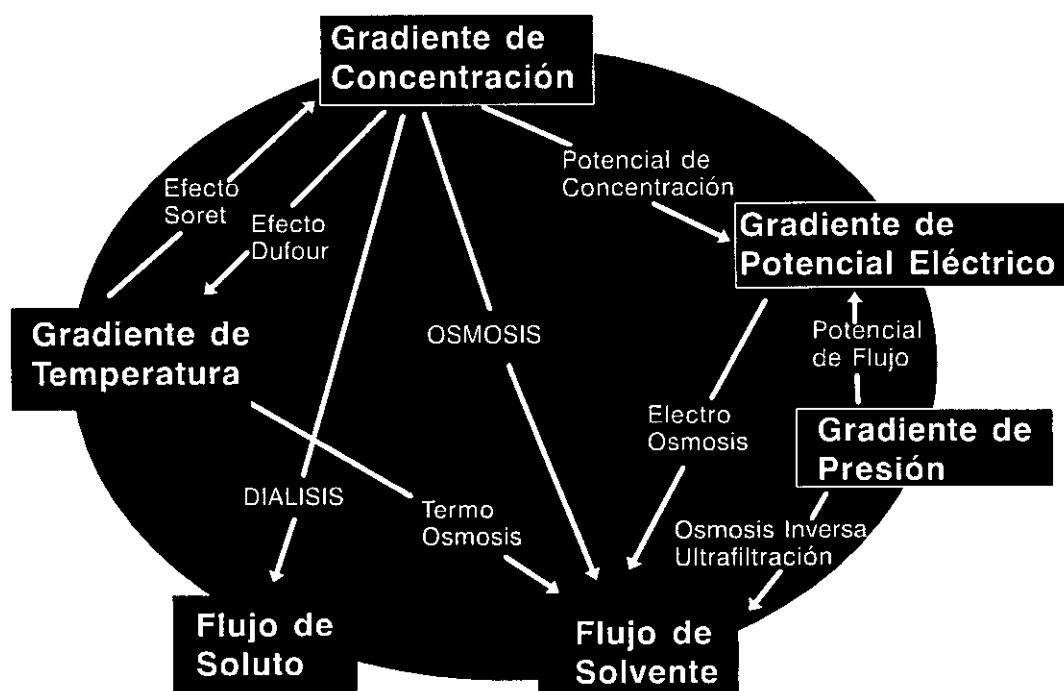


Figura 1.4.3

Fuente: "Membranas Artificiales. Su horizonte sanitario". Tesis Doctoral del Prof. D. Francisco Armijo de Castro Madrid 1989. Univ. Complutense. Fac. de Farmacia. Dpto. de Farmacia Galénica. Pg. 76

Los gradientes energéticos, mediante los cuales pueden pasar compuestos a través de las membranas están causados por una diferencia de potencial químico debido a la cual se pueden formar un flujo de solvente o de soluto a través de la membrana⁷. (Tabla 1.4.III)

El sulfuro de hidrógeno es un gas y en consecuencia podría ir disuelto en el plasma, ya que es soluble en agua. El pH de 7.4 estaría en la forma sulfhidrato. El HS^- , en consecuencia, tendría cierta capacidad de reacción de unirse a una molécula más gruesa, pudiéndose especular que el sulfuro de hidrógeno pudiera ir unido a la albúmina o a otra molécula grande.

Fenómenos de Transporte por Membranas⁷

GRADIENTE	FLUJO	FENÓMENO	RESULTADO
Concentración	Soluto	DIÁLISIS	El soluto abandona la solución concentrada
	Solvente	ÓSMOSIS	El solvente entra en la solución concentrada
	Soluto iónico	POTENCIAL DE CONCENTRACIÓN	Generación de fuerza electromotriz
Presión	Térmico	EFFECTO DU-FOUR	Desequilibrio térmico
	Solvente	ULTRAFILTRACIÓN	El solvente abandona la solución concentrada
	Solvente	ÓSMOSIS INVERSA	El solvente abandona la solución concentrada
Potencial Eléctrico	Solvente	POTENCIAL DE FLUJO	Generación de un potencial eléctrico
	Soluto iónico	ELECTRODIÁLISIS	Eliminación de solutos
Temperatura	Solvente	ELECTROÓSMOSIS	Transferencia de solvente
	Soluto	EFFECTO SORRET	Desequilibrio químico
	Soluto iónico	POTENCIAL TÉRMICO DE DIFUSIÓN	Generación de una fuerza electromotriz
	Solvente	TERMOÓSMOSIS	El solvente entra en la solución concentrada

Tabla 1.4.III

Existen diferencias entre el efecto tópico de las aguas sulfuradas, cuyas acciones son realizadas en el lugar de aplicación y los efectos de la absorción y paso a través de la piel del azufre para su posterior difusión y circulación por el organismo.

Un hecho importante es el tiempo en contacto, vía tópica, con las aguas sulfuradas, ya que si lo que se pretende es un efecto exclusivamente local, éste será más prolongado cuanto menor sea la absorción y por el contrario, las acciones a

nivel general se verán potenciadas con un mayor tiempo de contacto que pueda favorecer la absorción²¹⁰.

Para comprobar el paso de sustancias a través de la piel se han utilizado isótopos radiactivos, mediante los cuales se ha observado que son necesarias determinadas condiciones de concentración, temperatura, pH y tiempo de contacto que faciliten el paso del azufre a través de la piel¹⁷⁹ y en caso de no producirse los efectos del azufre serían mínimos, mediante la acción tópica.

La penetración de sustancias químicas, como el azufre se produce a través de la epidermis y de los complejos pilosebáceos y glandular sudoríparo y transepidérmico.

Al mismo tiempo que pasan las sustancias mineralizantes, existentes en el agua a través de la piel, este transporte iónico va unido a un transporte también de agua. Esta absorción percutánea de agua a través de la piel ha sido comprobada, marcándola con tritio y detectándola posteriormente a baños de 15 minutos, en sangre y orina⁶¹. La cantidad que se deposita en la piel es de 2-4 $\mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{hora}$, que según Prätzel y Schnitzer¹⁷⁷, es de 20 ml de agua, en la capa córnea de la superficie corporal, a los que se pueden acompañar sus factores mineralizantes, tanto más cuanto más elevada sea la concentración salina de éstos.

El sulfuro de hidrógeno presenta una buena penetrabilidad cutánea del orden de 10 $\mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{hora}$, solo superado por el anhídrido carbónico (CO_2) que es diez veces más. Por debajo del sulfuro de hidrógeno se encontrarían el agua, iodo, potasio, sodio etc. según Drexel y cols⁶⁰ (Tabla I.4.IV).

Está establecido que la absorción tras el paso a través de la piel del azufre en las AMM Sulfuradas es pequeño, del orden del 1%³⁵. Los gases son más permeables que los líquidos y éstos que las sustancias disueltas¹⁷⁹.

El azufre se puede almacenar en la piel durante un período máximo de 20 horas, en el interior de las células del estrato granuloso cutáneo⁶⁶. Por otra parte, se ha podido comprobar que existe una postreabsorción de SO_4 y S, mayor que la realizada durante el baño, debido a que el azufre absorbido por la capa córnea permanece en ésta, constituyendo un depósito de elevada concentración, pudiéndose ser reabsorbidas posteriormente a la aplicación balneoterápica¹⁷⁷.

$\mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{hora}$	ABSORCIÓN	DEPOSICIÓN
100	CO_2	Ca^{++}
10	H_2S	Fe^{3+}
		Na^+
1	H_2O	Fe^{2+}
	I_2	I^-
0.1	K^+	Cl^-
	I^-	H_2O
0.01	$\text{SO}_4^{=}$	
	Na^+	
	Fe^{++}	
0.001	Cl^-	

Tabla 1.4.IV' (Fuente: Drexel y cols⁶⁰)

Tras una aplicación tópica, la penetración transcutánea de sulfuro de hidrógeno es directamente proporcional a la que tenía en el AMM, lo que implicaría que para una concentración del doble, también se almacenaría el doble en la capa córnea y la concentración sanguínea también será el doble.

En último lugar, es importante destacar que el medio acuoso de la capa córnea tiene una concentración de solutos equivalente a 60 gr/l, por lo que para que el sulfuro de hidrógeno pueda pasar es necesario que supere esta concentración.

1.4.7.- Principales Balnearios españoles con Aguas Sulfuradas¹⁸

AMM	Balneario	Concentración (g/l)	Temperatura (°C)	Radiactividad (nCi/l)
Sulfurado-Sódicas	Caldas de Bohí (Lérida)	0.39	56	16
	Caldas de Cuntis (Pontevedra)	1.20	24-37.5	1.15
	Carballo (A Coruña)	1.38	23-35	-
	Guitiriz (Lugo)	0.22	28	0.74
	Ledesma (Salamanca)	0.26	15	3.8
	Lugo	0.46	30-52	-
	Montemayor (Cáceres)	0.46	30-43	4.40
	Retortillo (Salamanca)	0.26	44	0.92
		0.51	46.5	3.71
		0.50	17.5	0.62
Sulfurado-Cálcicas	Fuente Podrida (Valencia)	4.26	20	-
	Liérganes (Santander)	3.78	17.5	-
Sulfurado-Cloruradas	ARCHENA (MURCIA)	3.67	52.5	
	Caldas de Reyes (Pontevedra)	0.65	48	0.63
	Caldelas e Tuy (Pontevedra)	0.77	49	6.97
	Paracuellos (Zaragoza)	14.59	13	0.30
	Tona (Barcelona)	36.76	11	-

Tabla 1.4.V

1.5.- RADIACIONES SOLARES, HELIOTERAPIA Y FOTOENVEJECIMIENTO

Existe formación de RLs en el medio extracelular por la acción de agentes físicos como la luz solar y las radiaciones iónicas. La absorción de radiaciones ultravioletas tipo B (UV-B), es un factor importante, a tener en cuenta en el momento de medir los productos de peroxidación lipídica en orina, ya que influyen de manera muy significativa en los resultados.

Nuestro cuerpo sólo está preparado para recibir una determinada cantidad de radiaciones solares, que constituyen un factor terapéutico para nuestro organismo (Helioterapia), dando lugar a numerosos beneficios, tales como la síntesis de la Vitamina D, el crecimiento etc., sin los cuales no sería posible la vida.

Una de las hipótesis de la acción de las radiaciones UV, es que transforman el oxígeno molecular en estado triplete oxidado, con lo cual se genera el RL triplete de oxígeno y se inicia la cadena de lipoperoxidación⁷².

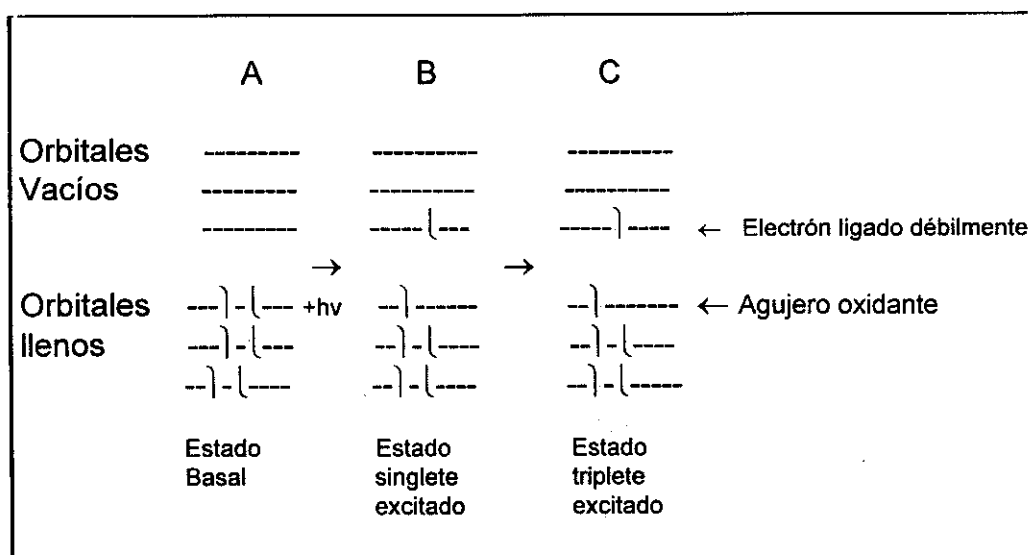


Figura 1.5.1.- Representación de la activación de un átomo de oxígeno en estado basal (A) por una determinada cantidad de energía $h\nu$: un electrón apareado del orbital completo salta a un orbital más externo (singlete excitado B) y al cambiar su espín se transforma en un triplete excitado (C), que ya es un RL. Tomada de Foote Ch S³.

Las radiaciones UV-B son de banda corta y producen eritemas solares. Su acción se potencia por los UV-A, que son de banda larga y provocan las fotosensibilizaciones y alergias solares. Las radiaciones infrarrojas son fuente de calor y energía.

El glutatión juega un papel crucial en la protección de cultivos celulares de piel contra el estrés oxidativo generado por las radiaciones UV-A y B²³⁴.

El exceso de radiaciones solares constituye una fuente importante de producción de RLs, contribuyendo al envejecimiento prematuro de la piel y órganos, así como a la propensión a padecer cáncer de piel. Sobrepasadas la dosis que podemos recibir, se produce el fotoenvejecimiento y diferentes enfermedades cutáneas, alérgicas y erupciones heliopatológicas, que provocan una acción agresiva y son responsables directas de la peroxidación y del envejecimiento biológico corporal¹⁴³.

Las radiaciones ultravioletas A (UV-A) atacan al colágeno y la elastina, destruyendo poco a poco las moléculas de estas dos proteínas responsables de la textura y elasticidad de la piel, dando lugar a arrugas, asperezas, laxitud, pigmentación moteada, piel seca y descamación. De esta forma se producen cambios degenerativos en la piel con alteraciones cutáneas debidas a exposiciones prolongadas y repetidas de las radiaciones solares o a rayos UV de otras fuentes.

El fotoenvejecimiento es directamente proporcional a la dosis total de radiaciones UV acumuladas a lo largo de la vida. Las radiaciones UV-B son las más perjudiciales y la causa que hoy día aparezcan mayor número de enfermedades ligadas a su exposición, como los cánceres de piel, cada vez a edades más tempranas.

Las radiaciones solares provocan el envejecimiento precoz de la piel, sobre todo de las personas de pigmentación más clara, que se broncean con dificultad, de tal forma que según la constitución de la persona y los diferentes tipos de piel, la

pigmentación de que se disponga va a proteger o no nuestro organismo. Se consideran que hay 6 tipos diferentes de Fototipos, y así los cánceres de piel aparecerán en individuos de piel clara que viven en áreas geográficas de mayor insolación. En todo caso, las peores horas para exponerse al sol van desde las 12 a las 14 horas (hora solar), es decir de las 2 a las 4 de la tarde, del verano.

Entre los beneficios terapéuticos que podemos obtener de las radiaciones solares (Helioterapia), se encuentran las acciones tonificantes sobre las personas, la facilitación del almacenamiento de calcio por parte del organismo, favoreciendo la síntesis de la Vitamina D, implicado en la formación de hueso, evitando el raquitismo, y la osteoporosis y reestablece el equilibrio del sistema endocrino. Además actúa como factor psicosomático esencial con acciones antidepresivas y mejora el estado de ánimo (debido a la luminosidad). Su acción sobre la Fotosíntesis de las plantas, es esencial para que crezcan y se desarrollen, formando parte del ciclo alimenticio de las personas y animales.

La ingestión regular de vitaminas y minerales antioxidantes, eficaces contra los RLs derivados del impacto de las radiaciones solares en la piel, evita o previene los perjuicios de excesivas exposiciones solares, por lo que sería conveniente que 15 minutos antes de tomar el sol o mientras se toma, se ingiriera alguno de los siguientes alimentos:

- β -Carotenos (zanahorias, yemas de huevo, vegetales verdes)
- Vitamina E (gérmen de trigo, nueces, coco)
- Vitamina C (kiwis, naranjas, pimientos, pomelos)
- Selenio (leche, cereales, levadura de cerveza)
- Manganeso (salvado de trigo, frutos secos, legumbres)
- Zinc (huevos, quesos, algas)
- Flavonoides (cítricos, albaricoques, melocotones, té verde)

Por otra parte, algunos medicamentos tienen cierta incompatibilidad con el sol, como algunas quinolonas (antiinfecciosos), fibratos (para bajar el colesterol), antagonistas del calcio (contra la HTA), diuréticos etc.

Los RLs procedentes de las radiaciones solares cada vez pueden ser más peligrosos al irse reduciendo la capa de ozono que protege a la Tierra, ya que el agujero de la capa de ozono existente en la atmósfera, permite entrar con más intensidad y dureza los rayos UV a la superficie terrestre. De esta forma el ozono, que es el filtro natural ante el sol, no puede protegernos, siendo actualmente el agujero creado por la pérdida de ozono, de dos veces el tamaño de Europa¹⁶⁶. Son capaces de producir cáncer de piel y envejecimiento precoz del tejido cutáneo. Las áreas más afectadas son Estados Unidos y el hemisferio sur (Argentina, Chile, Australia y norte de Europa), y así por ejemplo, la incidencia anual de los cánceres de piel en Australia es del 50% de todos sus cánceres. En este sentido, el programa de la ONU para el Medio Ambiente (PNUMA) describe que una disminución sostenida del 10% de la capa de ozono supone un aumento de 300.000 casos de cáncer de piel al año.

En Estados Unidos, la Agencia de Protección ambiental, estima que si se mantienen las actuales tasas de pérdida de ozono, en los próximos 50 años tendrán 12 millones de cánceres de piel y 210.000 muertes por causa del sol. En la primavera austral es cuando se agranda el agujero de ozono y las radiaciones UV penetran atravesando el agua hasta 40 metros de profundidad, incluso el hielo, y destruyendo el fitoplancton marino que provocaría la muerte de millones de especies acuíferas, desequilibrando el ciclo nutricional del hombre.

Este hecho es muy importante pues supone que la incidencia de radiaciones solares UV sobre las personas será mayor y más intensa, aumentando la peroxidación y el envejecimiento celular.

1.6.- PELOIDES

1.6.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PELOIDES^{17,54,90,115,142,173,211,223}

El empleo de barro con fines terapéuticos se remonta a la más lejana antigüedad. Las propiedades curativas de estos productos no debieron pasar inadvertidas al hombre primitivo que en continua relación con la naturaleza, tomaba de ella cuanto contribuía a mejorar sus condiciones de vida.

Ya en tiempos históricos nos encontramos con papiros egipcios de la duodécima dinastía que nos demuestran el empleo como remedio curativo del barro del Nilo calentado al sol. Con posterioridad, Plinio el Viejo utilizaba con fines terapéuticos barro marino y de río calientes. Galeno recomendaba las fricciones con arcilla tibia para el tratamiento de dolores persistentes e inflamaciones. Juan de Dondis, en 1370, sugería las aplicaciones de barro sobre los miembros que presentaran afecciones subcutáneas. Miguel de Savonarola preconizaba fricciones con barro para mejorar las tumefacciones articulares, y Margarita de Valois describía los baños de barro en su *Heptameron*, escrito en el Balneario en Cauterets en los albores del siglo XVI.

Pero el concepto de peloide es relativamente moderno. Fue aceptado en 1933 por el Comité Internacional de Medidas como término general para los barro de uso medicinal. Desde el punto de vista etimológico, deriva del griego "pelos": barro o lodo; y "therapeia" curación o remedio, es decir, la utilización con fines terapéuticos de los barro o lodos medicinales. No obstante, desde 1949, la Sociedad Internacional de Hidrología Médica designa a los peloides como aquellos productos naturales consistentes en la mezcla de un agua mineral, comprendidas el agua de mar y la de los lagos salados, con materias orgánicas o inorgánicas, resultantes de acciones geológicas o biológicas o a la vez geológicas y biológicas, utilizados en terapéutica en forma de aplicaciones locales o baños.

Para algunos autores, esta definición es demasiado general y al no presentar valores cuantitativos de la composición del peloide, pueden incluirse dentro de este concepto desde las aguas minero-medicinales, que contienen pequeñas cantidades de sustancias en suspensión, hasta la arena del mar y las aguas madres.

Por otra parte, desde el punto de vista fisicoquímico podemos considerar a un peloide como un sistema, entendiendo por tal, la porción específica de materia que contiene cantidades definidas de una o más sustancias dadas, ordenadas en una o más fases.

Este sistema resulta heterogéneo por estar compuesto por fases sólidas y líquidas, utilizamos aquí el concepto de fase como el de cualquier parte homogénea y físicamente distinta de un sistema, separada de las otras partes del mismo por superficies límites definidas. En general cada sólido que existe en un sistema forma una fase individual.

En el sistema heterogéneo que forma un peloide tendremos fases sólidas de origen orgánico y una fase líquida formada por una solución de solutos orgánicos e inorgánicos cuyo disolvente, y principal componente del sistema es el agua considerada como especie química.

Esta sustancia por sus peculiares características, que se reflejan en sus propiedades fisicoquímicas, proporciona a los peloides sus cualidades más notables, actuando las sustancias sólidas como coadyuvantes o modificaciones para conseguir una aplicaciones determinadas.

Por otra parte, para que el peloide posea todas sus propiedades terapéuticas requiere un adecuada maceración, maduración, calentamiento, etc. ; pero desde el punto de vista físico, siempre se caracterizan por tener una capacidad térmica inferior al agua, ser malísimos conductores, por lo que conservan el calor durante mucho tiempo, y porque la temperatura indiferente es superior a la del agua.

El efecto de la aplicación de los peloides sobre el organismo va a depender directamente del tipo de aguas en que se hayan madurado, en nuestro caso, aguas sulfuradas, y que hemos expuestos en el epígrafe anterior, y de la temperatura, ya que el peloide es uno de los agentes termoterápicos más peculiares que se utilizan en los establecimientos balnearios.

Desde este punto de vista, como cualquier agente termoterápico, sus respuestas dependerán: de su temperatura, de la duración del estímulo, de la superficie estimulada y, sobre todo, de la sensibilidad del sujeto. De manera que se muestran con efectos: analgésicos, antiespasmódicos de fibra y estriada, hiperemiantes, tróficos y estimulantes de las funciones glandulares.

De acciones se derivan sus principales indicaciones, es decir, en las afecciones de tipo locomotor como: reumatismos degenerativos de todo tipo y localización, reumatismos inflamatorios en periodo silente, reumatismos para-articulares, manifestaciones articulares de los reumatismos metabólicos, así como las secuelas post-traumáticas.

1.6.2. TIPOS DE PELOIDES

Si se recuerda el concepto de peloide, es fácil deducir que, atendiendo a la naturaleza y predominancia del componente sólido, éstos pueden ser: minerales, vegetales o vegetominerales. No obstante, desde el Congreso de la Internacional de 1949 celebrado en Dax, los peloides se clasifican en cuatro grandes grupos:

1.- Fangos o Lodos, cuyo componente sólido es mineral; el componente líquido puede tratarse de aguas minerales sulfuradas, sulfatadas o cloruradas; se maduran en aguas hipertermales, mesotermas o hipotermas y el proceso se realiza *In situ* en tanques.

2.- Limos, cuyo componente sólido es mineral; el componente líquido es el agua de mar o lago salado; se maduran en aguas hipotermas y el proceso de maduración se realiza *In situ*.

3.- Turbas, cuyo componente sólido es orgánico; el componente líquido puede tratarse de aguas minerales alcalinas, sulfuradas o aguas de mar; se maduran en aguas hipotermas, mesotermas o hipotermas y el proceso se realiza al aire libre o recintos cerrados.

4.- Bioglea, cuyo componente sólido es orgánico; el componente líquido es el agua sulfuradas; se maduran en aguas hipotermas y el proceso de maduración se realiza *In situ*.

En España, se estima que se benefician de éstos remedios naturales más de cuarenta mil personas, concretamente y aparte de en el Balneario de Archena del que nos ocuparemos en el siguiente punto, en: Arnedillo (La Rioja) residuo sólido mineral, madurado en aguas minero-medicinales clorurados sódicas, a una temperatura de 52° C. *in situ* en piscinas de maduración; Caldas de Bohí (Lérida) residuo sólido vegeto-mineral, madurado en aguas minero-medicinales sulfuradas sódicas, a una temperatura de 45° C. *in situ* en piscina de maduración; Lopagán (Murcia) residuo sólido mineral, madurado con agua marina de la Manga del Mar menor, en el desagüe de una salina, a temperatura ambiente *in situ* al aire libre; Panticosa (Huesca) residuo sólido mineral, madurado en aguas minero-medicinales sulfuradas sódicas, a una temperatura de 39° C. *in situ* en piscinas de maduración; Graena (Granada) residuo sólido mineral, madurado en aguas minero-medicinales ferruginosas bicarbonatadas, a una temperatura de 42° C. *in situ* y El Raposo residuo sólido mineral, madurado en aguas minero-medicinales bicarbonatadas cálcicas, a una temperatura de 28° C. *in situ* al aire libre¹²⁹.

1.7.- EL BALNARIO DE ARCHENA

1.7.1.- Historia:

El manantial del Balneario de Archena tiene como coordenadas geográficas 1°18'07" W y 39°07'42" N, con una altitud media de 122 m. Está situado en la margen S.O. del río Segura, en un ligero barranco denominado Castillo, a una distancia de unos 1.300 m de Archena, en la provincia de Murcia¹²².

El tratado de hidrología, "Limón Montero"¹¹⁹ publicado en 1697 ya tenía un capítulo titulado "*De los baños de Archena y sus medicinas*", descritos en el Reino de Murcia, por el Dr. D. Andrés Fernández, médico asistente en la Ciudad de Murcia, lo que demuestra la importancia que desde antiguo siempre ha tenido este Balneario. Otros autores, como Gómez Bedoya⁷⁹, en 1761, también los describieron, confirmando que ya fueron muy estimadas por los romanos, encontrándose restos de lápidas y columnas de monumentos con inscripciones romanas, cerca del Balneario.

Se comentaba que alguna vez rompió el Río a borbollones, estando la rivera del Río Segura llena de azufre y el agua tan caliente, como la del baño, del cual se decía que "era imposible meter la mano dentro y mantenerla en lo que se tardaba en rezar un Ave María"

El tratamiento que solían recibir los pacientes solía ser de nueve días, con baños, una o dos veces al día, de medio cuarto de hora de permanencia en el agua, arropándose muy bien a la salida, para sudar y reposar en las camas. Otros, seguían el tratamiento por ingestión, aunque difícil de realizar por el sabor del azufre.

Otro autor, Rubio²⁰⁷ en 1852 cita la existencia en las inmediaciones de los baños, de ruinas de acueductos y restos de atalayas y fortalezas moriscas, habiéndose encontrado en las excavaciones hechas en 1777, trozos de columnas anti-guas.

Los baños eran propiedad de la Orden Hospitalaria de San Juan de Jerusalem, estando prácticamente arruinados en 1778, ordenando su Gran Maestre Rohan, al que pertenecían las encomiendas de Archena y Calasparra, la reparación y modernización. Posteriormente pasaron al Estado a cargo de la Administración General de Bienes del Estado. A principios de 1819, se realizaron obras y se efectuó la captación de otro manantial, situado a cota superior, con lo que se logró triplicar el caudal. Después de múltiples gestiones, pasaron a ser propiedad en 1850, del Vizconde de Rías, hermano del Marqués de Covera, quién se preocupó de su mejora y actualización ese mismo año. Al finalizar el siglo XIX, figuraba como propietario el Marqués de Covera.

En su historia más reciente la Subsecretaría de Ministerio de la Gobernación, de quien dependía la organización de los Balnearios, publicó el pliego de condiciones para la venta del establecimiento, edificio y aguas, en subasta pública, en virtud de una R.O. el 28 de Enero de 1950. En Madrid, el 18 de Febrero de 1923 fue constituida la entidad "Balneario de Archena S. A." con domicilio en Archena, actual propietaria del establecimiento.

En Octubre de 1838, hubo una importante crecida del Río Segura, con efectos destructores en la zona de Baños de Archena, descrita por D. Nicolás Sánchez de las Matas²¹³, con importante aportación aluvial. En las inmediaciones de los Baños de Archena, a ambos lados del río Segura, se encuentran margas, calizas, conglomerados y areniscas de tortoniense, situándose al suroeste del balneario margas yesíferas del keuper, cuyas ofitas constituyen la materia prima del enriquecimiento en sales de las aguas termales ascendentes. También se encuentran grauvacas, con procesos de silicificación y un cemento de naturaleza calcárea denominado biomicrita.

Las aguas, durante su circulación dejan un precipitado químico interesante denominado "Agregado cristalino" formado por cristales de calcita cuyo tamaño oscila entre 0,06 y 0,15 mm. Por difracción de R. X., se ha comprobado que la calcita

es el único mineral identificado en el difractograma, presentando mucha porosidad intercrystalina (*caliza cristalina*), que en realidad se trata de caliza pura, sin arrastre de otros cristales en suspensión, durante el proceso ascendente, por tener todas sus aristas vivas, propios de una cristalización reciente.

El Balneario de Archena dispone de un Perímetro de Protección, al estar declarado de Utilidad Pública, que fue limitado en 1985, por el Instituto Geológico y Minero de España a 100 pertenencias, para que quedara garantizada la seguridad del manantial, y evitar posibles perforaciones en sus inmediaciones, en la captación de aguas análogas.

El establecimiento Balneario, según describía Pedro María Rubio²⁰⁷, disponía de dos manantiales, ubicados en el fondo de dos pozos, poco profundos, dentro del edificio principal, en la inmediación del río Segura, con un caudal de 19,5 pies cúbicos por minuto, o sea, 0,45 metros cúbicos al minuto, utilizándose para bebida, baño y estufa y la prescripción del triple tratamiento, para la mayoría de los pacientes.

La superficie total del terreno es próxima a las 20 hectáreas. En esta superficie, están contruidos tres hoteles; Termas, Levante y León, con más de 520 plazas hoteleras y las instalaciones balnearias con bañeras, camas de aplicación de lodos, cabinas de masaje bajo agua, estufa húmeda, duchas circulares, lavados nasales, gargarismos, nebulización colectiva, nebulizadores naso-faríngeos, pulverizadores faríngeos, aerosoles sónicos, vaporizadores naso-faríngeos y una piscina exterior de 275 metros cuadrados, con una temperatura media del agua de aproximadamente 32°C.

Existen tres depósitos de almacenamiento del agua, uno para agua caliente, de 400 metros cúbicos, otro para el agua fría, de aproximadamente 150 m³ y otro para una temperatura constante de 38° C, con capacidad de 60 m³. Las tuberías por las que circula el agua termal, en la actualidad son de polietileno y de polipropeno, materiales resistentes a la temperatura y agresividad del agua.

El tratamiento más característico de Archena, por ser inigualable en el resto de los balnearios españoles, son los *peloides*, siendo necesario su elaboración con materiales foráneos, para poder dar los tratamientos. El material recibido en el establecimiento, se somete a un proceso de molienda o de disgregación y posteriormente a una maceración con agua mineromedicinal. El estudio granulométrico de los lodos da como dimensión máxima de las partículas 0,177 mm con una cantidad mínima comprendida por 0,177 y 0,062 mm, siendo la casi totalidad, inferior a ésta última dimensión. La composición fundamental, es de cuarzo, mica del tipo moscovita y calcita.

En relación con los análisis químicos de las aguas, en la obra de Limón Montero¹¹⁹, aparecen las primeras observaciones analíticas sobre las aguas de Archena, en donde lo más característico es su sabor a azufre, del que participaba en gran abundancia, dejando blanquecino el canal por donde corría. El primer análisis cualitativo según el "Arte químico", fue citado por Cerdán⁴⁸, y realizado por Francisco Herrero (1754), quien determinó *"azufre espiritoso, sal común, poca tierra calcárea y alguna porción de sal alcalina, enreda con ramoroso del Azufre"*.

A lo largo de la historia del Balneario se han realizado múltiples análisis físico-químicos y bacteriológicos de sus aguas, así hay descritos, entre otros muchos, un análisis utilizado en algunos folletos de propaganda, realizado por el Dr. José Mouriz Riesgo, hacia 1914, en el Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII (actual Instituto de Salud "Carlos III").

1.7.2.- ANÁLISIS ACTUALIZADO DE SUS AGUAS Y SUS RESULTADOS

Análisis Químico.(1993)¹¹

Manantial: Balneario de Archena
Muestra tomada en fecha: 03-III-1993

Determinaciones Auxiliares Físico-Químicas:

Residuo seco a 110 °C..... 3.610 mg/l

Constantes físico-químicas

1.- Temperatura de emergencia Fecha 03-III-93

Temperatura del agua.....50°C

2.- Concentraciones de iones de hidrógeno (pH)....6,93

3.- Conductividad eléctrica.....5.33 micro Siemens/cm a 20°C

Gases disueltos

Sulfuro de Hidrógeno.....9,6 mg H₂S/l

Anhídrido Carbónico63,4 mg. CO₂/L

OxígenoNo tiene

Análisis cuantitativo. (1993)

1.- Aniones.

Bicarbonatos expresado en HCO₃⁻ 363,7 mg/l.

Sulfatos expresado en SO₄⁼ 383,3 mg/l.

Cloruros expresado en Cl⁻ 1.530 mg/l.

2.- Cationes.

Calcio expresado en Ca²⁺ 274,4 mg/l

Magnesio expresado en Mg²⁺ 40,5 mg/l

Sodio expresado en Na⁺ 940,0 mg/l

Potasio expresado en K⁺ 50,3 mg/l

Litio expresado en Li⁺ 2,1 mg/l

Manganeso expresado en Mn²⁺ 0,01 mg/l

Sílice 126,2 mg/l

Ausencia de posible contaminantes: nitratos (espectrofotometría absorción)
con un límite de detección de 0,5 mg/l.

Nitritos 0,002 mg/l

Amonio 0,02 mg/l

Bromuros no detectados

Mineralización:

A.- Sustancias ionizadas:

ANIONES	mg/L
1.-Bicarbonatos	363,70
2.- Sulfatos	383,3
3.- Cloruros	1.530
4.- Bromuros	0
5.- Ioduros	0,47
6.- Fluoruros	0,17

CATIONES	mg/L
Calcio	274,4
Magnesio	40,5
Sodio	940
Potasio	50,3
Litio	2,1
Manganeso	0,01

B.- Sustancias no ionizadas (Anhídrido silícico).(SiO₂)..... 126,2 mg/L

Parámetros Microbiológicos:

Ausencia/100 ml de Coliformes totales, estreptococo grupo D, esporas de clostridium sulfito-reductoras, levaduras, Escherichia clo y pseudomonas aeruginosa.

Pseudomonas 3 ufc/100 ml

Mohos 15 ufc/100 ml

Análisis Químico. (1996)

Manantial: Balneario de Archena
Muestra tomada en fecha: 27-V-1996

Determinaciones Auxiliares Físico-Químicas:

Residuo seco a 110 °C..... 3.650 mg/l

Constantes físico-químicas

1.- Temperatura de emergencia Fecha 27-5-96

Temperatura del agua.....44,2°C

2.- Concentraciones de iones de hidrógeno (pH)....7,49

3.- Conductividad eléctrica.....5.20 micro Siemens/cm a 20°C

Gases disueltos

Sulfuro de Hidrógeno.....10,4 mg H₂S/l

Anhídrido Carbónico libre..... 5,4 mg. CO₂/L

Análisis cuantitativo. (1996)

1.- Aniones.

Sulfatos expresado en SO₄⁼ 347 mg/l.

Cloruros expresado en Cl⁻ 2.300 mg/l.

2.- Cationes.

Potasio expresado en K⁺ 58 mg/l

Litio expresado en Li⁺ 2 mg/l

Manganeso expresado en Mn²⁺ no tiene

Fósforo 14,4 mg/l

Boro 1700 mcg/l

Nitratos 4,3 mg/l

Nitritos no detectado

Amonio 4,4 mg/l

Bromuros 2,3 mg/l

Ioduros 0,6 mg/l

Fluoruros 2350 mcg/l

Fenoles, cianuros, detergentes..... no detectados

Hidrocarburos, aceites y grasas Ausencia

Parámetros Microbiológicos:

Ausencia ufc/100 ml de Coliformes totales, estreptococo grupo D, esporas de *Clostridium* sulfito-reductoras, *Pseudomonas*, hongos y levaduras, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Otros datos analíticos complementarios de análisis realizados anteriormente, en 1983, no reflejados en el actual análisis son:

Caracteres Generales: Determinaciones Organolépticas:

- Limpia
- Color inferior a 1 mg (Pt/Co)
- Tiene un olor característico a "huevos podridos" no muy acentuado, por su contenido en ácido sulfhídrico.
- Su sabor es salado
- La turbidez no sobrepasa las 2 U.N.F.

Dureza total.....	106 °F.
Densidad a 4°C.....	1,0023
Densidad a 51,7°C.....	1,0016
Índice de refracción a 51,7°C.....	1,3331
Descenso criscópico.....	0,212°C
Contenido en moliones por litro.....	0,110
Presión osmótica (Atmósferas).....	2,73
Radón Concentración.....	2 Bq/L

Análisis cuantitativo. (1983)

1.- Aniones.

Bromuros expresado en Br ⁻	2,83 mg/l.
Ioduros expresado en I ⁻	0,12 mg/l.
Fluoruros expresado en F ⁻	2,21 mg/l.

2.- Cationes.

Hierro expresado en Fe ²⁺	1,05 mg/l
Cobre expresado en Cu ²⁺	0,01 mg/l
Cinc expresado Zn ²⁺	0,002 mg/l

Agua Minero-medicinal de fuerte mineralización, hipertermal, hipotónica, sulfurada, clorurado sódica, bromurada, yodurada, fluorada y litínica.

1.7.3. DETERMINACIONES REALIZADAS SOBRE LOS PELOIDES DEL BALNEARIO DE ARCHENA.

Los datos han sido tomados de los trabajos realizados por los Profesores Maraver y Armijo de nuestra Universidad^{10,13,14} en colaboración con el Departamento de Química Agrícola, Geología y Edafología de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Murcia¹²⁹:

A) Propiedades Organolépticas:

Color: amarillo grisáceo.

Olor: inodoro.

Textura: barro homogéneo de consistencia untuosa.

B) Composición centesimal:

Agua: 66,1 %

Sólidos: 33,9 %

Del porcentaje de sólidos un 30 % corresponde a material inorgánico, también denominado cenizas.

C) Estudio mineralógico:

Filosilicatos: 85 %

Cuarzo: 8 %

Calcita. 4 %

Dolomita: 3 %

D) Propiedades físicas:

Capacidad Calorífica: J/ (Kg. K.): 3.126

Capacidad Calorífica volumétrica: J/ (m³. K.): 3,65. 10⁶

Coeficiente Conductividad térmica: w/ (m. K.): 0,447

Retentividad Calorífica: s/ m²: 8,17. 10⁶

Capacidad de Penetración: 623 g

ELABORACIÓN DE LOS PELOIDES:

Se fabrican tomando como base una tierra arcillosa denominada bentonita, que se obtiene de unos yacimientos próximos al Balneario. Su composición principal es de cuarzo, calcita y mica moscovita.

La bentonita, tras un proceso de molición o disgregación, se mezcla con agua minero-medicinal hasta obtener una pasta untuosa y fina, de tacto agradable. La bentonita tiene la característica de tener gran afinidad por el agua, llegando a necesitar grandes cantidades para conseguir su saturación.

Esta pasta (lodo), se somete posteriormente a un proceso de maduración o maceración en agua minero-medicinal caliente, durante el cual va integrando en su interior las sales minerales y materia orgánica del agua, sulfobacterias o glerina, que aumentan de forma importante la pastosidad y untuosidad del lodo.

El estudio granulométrico de los lodos da como dimensión máxima de las partículas 0,177 mm, con una cantidad mínima comprendida por 0,177 y 0,062 mm, siendo la casi totalidad, inferior a ésta última dimensión.

CONCLUSIONES:

A partir de estos resultados se puede concluir que se trata de un peloide de tipo inorgánico rico en agua.

Su untuosidad, avalada por un alto coeficiente de penetración, lo hace agradable al tacto, siendo muy bien tolerado por el paciente.

El elevado valor de la capacidad calorífica está en consonancia con su alto contenido en agua.

1.7.4.- EL BALNEARIO DE ARCHENA Y EL PROGRAMA DE TERMALISMO SOCIAL DEL INSERSO³⁸

El Servicio de Termalismo Social del Instituto Nacional de Servicios Sociales (INSERSO) del ex-Ministerio de Asuntos Sociales , se estableció y reguló por la Orden del 15/3/89, BOE nº 81³⁷ del 5 de Abril de 1989, por la necesidad de las personas de la tercera edad, de seguir tratamientos recuperadores en establecimientos termales especializados mediante conciertos, al amparo del artículo 209 de la Ley General de la Seguridad Social, con Entidades públicas o privadas para la prestación de servicios sanitarios y de recuperación, entre otros.

Su objetivo es proporcionar los tratamientos adecuados a las personas que los necesiten, elevando en consecuencia su nivel de calidad de vida.

Se trata de un servicio complementario de las prestaciones del Sistema de la Seguridad Social, que facilita la asistencia a los tratamientos termales y seguimiento médico de los mismos a las personas de la tercera edad que, **por prescripción facultativa la precisen, debiendo acreditarlo mediante informe o certificación médica** (requisito d/ de valoración preferente e imprescindible)^{37,105}.

Es un servicio que subvencionó el INSERSO durante los dos primeros años de su existencia al 50%, y posteriormente aportando las cifras medias de los precios de los diferentes balnearios, próximas también al 50% (global). De este servicio también se pueden beneficiar determinados acompañantes, como son los cónyuges, aunque no sean pensionistas de la Seguridad Social, siempre que precisen también del tratamiento termal, demostrable mediante certificado médico acreditativo.

PARTICIPACIÓN DEL BALNEARIO DE ARCHENA EN EL PROGRAMA DE TERMALISMO SOCIAL DEL INSERSO

AÑO	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	Total
Nº de Plazas (Archena)	220	340	1.080	1.395	2.924	3.120	3.120	3.120	15.319
Nº Total de plazas (España)	12.848	31.315	36.000	45.000	50.000	53.500	58.000	60.000	361.982
% respecto al total	1.8	1.08	3	3.1	5.85	5.73	5.38	5.2	3.9
Nº Balnearios participantes	24	27	33	38	41	47	49	49	35 (Media)
Gasto medio por plaza IN-SERSO (España)	17.000	18.250	28.400	30.000	31.500	30.500	30.000	29.000	26.831 (Media)

Los 110 casos estudiados, en el presente trabajo, corresponden al año 1994 y suponen el 3.52% de los 3.120 pacientes que ese año acudieron subvencionados por el INSERSO al Balneario de Archena, y el 0.20% del total de pacientes, que durante 1994, disfrutaron del Programa de Termalismo Social en toda España.

El Balneario de Archena ha colaborado con el Servicio de Termalismo Social del INSERSO aportando durante los ocho años que lleva funcionando el citado Servicio, 15.319 plazas, es decir una media de 1.915 plazas por año, que desde 1994, año en que se realizó nuestro estudio, quedó fijado en 3.120/año. Esta aportación de plazas supone una media del 3.9% del total ofertadas, cifra que desde 1993 permanece constante en torno al 5.5%.

La importancia económica de este Servicio queda manifiesta con los datos económicos de las inversiones realizadas en el citado Programa: El Estado, 10.000 millones de pesetas (1989-1996) y los propios termalistas, cerca de 15.000 millones, es decir, la industria balnearia ha recibido gracias al Programa de Termalismo

Social del INSERSO casi 25.000 millones de pesetas en 8 años, cifra que sigue incrementándose anualmente, en aproximadamente 4.000 millones de pesetas.

El papel e importancia del Programa del Termalismo Social del INSERSO, así como la importante colaboración, aportación y significación en nuestro estudio del Balneario de ARCHENA, son manifiestas, al ser una muestra poblacional, bastante representativa, por la variedad de personas que acuden a este Balneario, no sólo próximas a/o de la región murciana, sino de toda España.

En el Programa de Termalismo Social del INSERSO los tratamientos termales recibidos han sido dirigidos fundamentalmente a tratar afecciones del aparato locomotor (reumatismos, traumatismos, artrosis) y aparato respiratorio (Bronquitis, faringitis, asma etc.), siendo el régimen de comidas constituido por menús de desayuno, comida y cena, y elaborados teniendo en consideración las necesidades alimenticias de las personas de la tercera edad, preparados en condiciones de calidad y calorías adecuadas. Siempre han estado acompañadas de vino y agua mineral.

El interés científico-académico de los balnearios es amplio, hecho que queda demostrado por la realización de tesis doctorales relacionadas con el INSERSO en los Balnearios de Montemayor¹²⁶ (1986 y 1993), Cofrentes¹ (1994), Lugo¹⁴⁰ (1994), Jaraba¹¹⁰ (1995) y Fuenteamargosa de Tolox⁸³ (1996).

La estancia en los hospitales es cada vez más larga y costosa, y aunque en cierta medida se puede acortar con los tratamientos en casa, éstos se hacen complicados por la actual estructura familiar, ya que incluso personas mayores no enfermas no tienen a nadie que les atienda, por lo que otros medios como los Centros termales, bien dotados y dirigidos, podrían recobrar el vigor de antaño⁹⁵.

1.7.5.- ACOMPAÑANTES COMO POSIBLE GRUPO CONTROL

La norma preferente e imprescindible de presentar un certificado médico que avale la necesidad de recibir un tratamiento médico termal tanto a beneficiarios pensionistas de la S.S. como a sus acompañantes hace muy complicado, por no decir casi imposible, encontrar acompañantes con los que poder establecer un **Grupo Control** que permaneciera los 15 días seguidos del tratamiento en el balneario, haciendo un régimen similar de vida y comidas, pero sin recibir tratamiento crenoterápico.

En la evaluación de la calidad de los servicios de Programa de Termalismo Social que el INSERSO publicó en 1992¹⁰⁴, estableció que sólo un 1,7% de los acompañantes se trataba de amigos sin plaza subvencionada, porcentaje que puede verse incrementado por algún familiar acompañante, de edad más joven, aunque no es usual, ya que las obligaciones laborales impiden, en general, su presencia en el balneario durante 15 días.

Esta premisa unida a la dificultad de intentar someter a una serie de controles de orina y tensión arterial, así como a un cuestionario médico, a alguien que por definición "no iba a pasar la consulta médica" hicieron imposible contar con un "grupo control específico" que no recibiera tratamiento.

Por otra parte la idea que los propios pacientes constituyeran el grupo control a su entrada al balneario cobraba mucha más fuerza al ser avalada estadísticamente.

2-3.- MATERIAL Y MÉTODO
2.- MATERIAL

2.- MATERIAL

2.1.- SELECCIÓN DEL BALNEARIO:

La selección del Balneario, donde se iba a realizar el estudio, se realizó entre los existentes en activo en el territorio español, que dispusieran del siguiente perfil:

- 1.- Aguas sulfuradas
- 2.- Abiertos todo el año
- 3.- Incluidos en el Programa de Termalismo Social del INSERSO, con Turnos de 14 días continuados de tratamiento, en diferentes épocas del año 1994.
- 4.- Tratamientos crenoterápicos por vía tópica y atmiátrica
- 5.- Mismo tipo de comidas y régimen alimenticio a los pacientes, con dieta controlada
- 6.- Experiencia en aplicaciones de tratamientos peloterápicos.
- 7.- Equipo profesional de médicos especialistas en Hidrología Médica, que ofreciera un mínimo de garantías en el estudio para el control, seguimiento médico y toma de datos y muestras.
- 8.- Realización diaria por parte de los pacientes, de actividad y ejercicio físico moderado (Mínimo una hora/día: piscina, caminatas, paseos).
- 9.- Climatología adecuada para que los pacientes pudieran recibir diferente número de Horas de sol y Radiaciones U.V., según la época del año, con una temperatura ambiental mantenida durante todo el año con cifras superiores a los 20° C
- 10.- Buenas y rápidas vías de comunicación por carretera desde Madrid,

para el traslado de muestras congeladas.

- 11.- Un número de pacientes elevado, distribuidos durante todo el año, entre los cuales se pudieran obtener voluntarios para la realización del estudio.

El balneario seleccionado, por adaptarse al perfil establecido, fue el de Archena, en la provincia de Murcia, dirigido por el Dr. Luis Ovejero, médico especialista en Hidrología y con un equipo médico formado por otros dos especialistas en Hidrología Médica, Drs. J. Andrés Barroso y Miguel A. Colomer, así como un equipo sanitario auxiliar competente.

Se estableció contacto con la Dirección médica del Balneario, consiguiendo la colaboración del Dr. Ovejero y de su equipo médico.

2.2.- MATERIAL BIOLÓGICO: MUESTRA POBLACIONAL Y SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

Inicialmente se contó con la colaboración altruista de 15 pacientes, de los cuales se seleccionaron 6 (3 hombres y 3 mujeres) para poder establecer el tamaño muestral y los cálculos estadísticos para la realización del estudio.

Los 9 pacientes no seleccionados, lo fueron por causas técnicas, como no terminar el tratamiento o no realizar alguna de las dos recogidas de orina (prueba control y prueba postratamiento), y en último lugar, aquellos pacientes, en los que, aún cumpliendo los anteriores requisitos, sin embargo, existió algún percance en la manipulación de las muestras de orina, que no aseguraba un 100% su fiabilidad.

Con posterioridad al establecimiento del tamaño muestral se contó con la colaboración voluntaria de 123 pacientes (62 mujeres y 61 hombres) distribuidos en 3 grupos finales.

Del total, se estudiaron 110 individuos voluntarios sanos con un rango de edad comprendido entre 52 y 81 años. La media de edad fue de $68,46 \pm 0,51$ años, de los cuales 55 eran hombres ($69,3 \pm 0,7$ años) y 55 mujeres ($67,4 \pm 0,7$ años), no existiendo d.e.s. entre la edad de ambos grupos, por lo que el grupo, en su conjunto, resultó ser homogéneo.

2.3.- DESARROLLO DE LOS TRABAJOS DE CAMPO

Con el fin de evitar oxidaciones que desvirtuaran o falsearan los datos obtenidos, fue necesario trabajar con muestras congeladas.

Una vez realizada la toma de muestras de orina a los pacientes, en botes contenedores asépticos, se cubrían inmediatamente con su tapadera protectora y a continuación se les envolvía con papel de estaño, para conservar mejor la baja temperatura, una vez se hubieran congelados. Se les identificaba con las firmas establecidas y se congelaban a -20°C , manteniéndose en frigorífico-congelador hasta realizar su transporte por carretera, en Nevera de transporte, con Hielo seco y Stratacooler Benchtop Cooler, producto especial para mantener las bajas temperaturas durante 2 horas a -15°C .

La temperatura de transporte fue de -12°C . Una vez realizado el viaje, en el laboratorio, se bajaba la temperatura de congelación de -5°C (temperatura a la que llegaban las muestras), ya que ésta se incrementaba durante el trayecto, hasta -78°C , conservándose así hasta el momento de llevarse a cabo la técnica empleada para la medición de TBARS.

Fue esencial, que en todo momento las muestras estuvieran en estado de congelación, para evitar la oxidación de los productos obtenidos, descongelándose únicamente en el momento de realizar las reacciones.

2.4.- ENCUESTA, BAREMACIÓN y PROCESO DE DATOS

A las 12 ó 18 horas de su llegada al balneario, se les realizó una consulta médica, cumplimentando la encuesta y baremación de variables descrita en las páginas siguientes:

Se encuestó sobre las patologías que declaraban tener los pacientes (Figura 4.8.2 y 4.8.3). Como se puede observar la población de muchas de las patologías era tan pequeña que no permitió hacer un tratamiento estadístico utilizando estos datos.

Posteriormente a la encuesta se procedió a baremar los resultados obtenidos para terminar con la correspondiente entrada de datos y su posterior proceso informático.

En relación a los tratamientos farmacológicos que los pacientes recibían al llegar al Balneario:

- 1º.- Se realizaron pautas de los mismos tratados como grupos terapéuticos.
- 2º.- Se comprobó qué tratamiento farmacológico estaban realizando, o si no seguían ninguno.
- 3º.- Se agruparon los medicamentos tabulados por efectos terapéuticos (ej. diuréticos, vasodilatadores etc) y no por asociaciones químicas, ya que para el estudio era lo mismo un diurético que otro.
- 4º.- Se realizó una Regresión Lineal Múltiple para comprobar el peso de los diferentes grupos terapéuticos sobre los cambios observados en la excreción urinaria de MDA.
- 5º.- Se comprobó que el grupo de diuréticos era el único significativo.

1.- IDENTIFICACION PACIENTE.....Control (Pretratamiento).....a
.....(Post-tratamiento).....b

(Números del 1 al 60 : HOMBRES - Escritura negra en fondo blanco): N°....

2.- EDAD:

3.- PATOLOGIA PREDOMINANTE:

3.1.- Cardiovascular

3.2.- Respiratoria

3.3.- Reumatológica

3.4.- Diabetes

3.5.- Otras

Llegada

Salida

4.- TENSION ARTERIAL: / /

5.- FRECUENCIA CARDIACA:

6.- MEDICACION:

7.- ¿Es fumador?

8.- ¿Ha tomado Paracetamol o AAS en las últimas 48 horas?...

9.- TRATAMIENTO QUE RECIBIRÁ EN EL BALNEARIO:

9.1.- Balneoterápico

9.2.- Peloterápico

9.3.- Inhalatorio

9.4.- Lavados Nasales

9.5.- Otros (especificar).....

10.- N° Total de Sesiones/Duración del Tratamiento (en días)....

Notas:

* El n° de identificación de la etiqueta de la muestra de orina debe coincidir con la identificación del paciente (blanco para hombres y rojo para mujeres, y (a) muestra pretratamiento (b) muestra post-tratamiento.

* Acompañar de fotocopia análisis sangre y/u orina que el paciente aporte a la entrada al balneario.

VALORES [MDA] nM/ml

CONTROL:.....

POST-TRATTO:.....

DIFERENCIA: (cont-post)

11.- OBSERVACIONES:

1.- IDENTIFICACION PACIENTE.....Control (Pretratamiento).....a
.....(Post-tratamiento).....b

(Números del 61 al 120: MUJERES - Escritura roja en fondo blanco) N°....

2.- EDAD:

3.- PATOLOGIA PREDOMINANTE:

3.1.- Cardiovascular

3.2.- Respiratoria

3.3.- Reumatológica

3.4.- Diabetes

3.5.- Otras

Llegada

Salida

4.- TENSION ARTERIAL: / / /

5.- FRECUENCIA CARDIACA:

6.- MEDICACION:

7.- ¿Es fumador?

8.- ¿Ha tomado Paracetamol o AAS en las últimas 48 horas?...

9.- TRATAMIENTO QUE RECIBIRÁ EN EL BALNEARIO:

9.1.- Balneoterápico

9.2.- Peloterápico

9.3.- Inhalatorio

9.4.- Lavados Nasales

9.5.- Otros (especificar).....

10.- N° Total de Sesiones/Duración del Tratamiento (en días)....

Notas:

* El n° de identificación de la etiqueta de la muestra de orina debe coincidir con la identificación del paciente (blanco para hombres y rojo para mujeres, y (a) muestra pretratamiento (b) muestra post-tratamiento.

* Acompañar de fotocopia análisis sangre y/u orina que el paciente aporte a la entrada al balneario.

VALORES [MDA] nM/ml

CONTROL:.....

POST-TRATTO:.....

DIFERENCIA: (cont-post)

11.- OBSERVACIONES:

CLASIFICACION Y BAREMACION DE VARIABLES:

1.- SEXO (S).....Sexo:

Varón0

Mujer 1

2.- ID.....Identificación

3.- SOL (F).....Máxima absorción posible de Radiaciones solares, según la fecha de tratamiento

3.2.- 2504 - 0905....2 (168.8 Horas de Sol))

3.2.bis.- 0407 -18072 (161.2) “

3.1.- 1509 - 2909 ...1 (113) “

3.0.- 2610 - 0911 ...0 (70.4) “

4.- CONT (CONT).....[MDA] nM (Control)

5.- POST (POST).....[MDA] nM (Postratamiento)

6.- DIFE..... (Cont - Post)

7.- CODED (E).....Edad:

7.0.- < 600

7.1.- 61 - 651

7.2.- 66 - 702

7.3.- 71 - 753

7.4.- > 764

8.- PATO (P)Patologías:

8.0.- Respiratoria0

8.1.- Reumatológica1

8.2.- Diabético2

8.3.- Respir + Reumatol.....3

8.4.- Cardv + Reumatol.....4

8.5.- Cardv + Respir + Reumatol5

8.6.- Hiperlipémicos6

9.- CODTA (TA)Tensión Arterial: (*)

T.A.E= de Entrada al Balneario

T.A.S= de Salida del Balneario

Diabético < 130/850
9.0.- NORMOTENSO
 No Diabético <140/900

No Diabético ≥ 140/901
9.1.- HIPERTENSO
 Diabético ≥130/851

(*) Para establecer el criterio de HTA se tuvo en cuenta los criterios actuales de la OMS de considerar HTA valores superiores a/o 140/90 en población no diabética y/o 130/85 en población diabética.

10.- FUMA (F)Fumador:

10.0.- NO.....0
10.1.- SI1

11.- TRATBA (T)Tratamiento Balneario recibido:

11.0.- (Tópico) Transcutáneo: Baño y/o Peloide.....0
11.1.- Respiratorio.....1

12.- MEDICACION:

12.1.- HIPOTENSORES CON ACCION BARREDORA DE RADICALES
 LIBRES (IECAS, Dipiridamol)

12.2.- HIPOLIMEMIANTES (ESTATINAS, CLOFIBRATOS)

12.3.- ADO (Antidiabéticos orales)

12.4.- AINE (Antiinflamatorios no esteroideos)

12.5.- DIURETICOS (Ameride, Clorotiacida)

12.6.- β-BLOQUEANTES

12.7.- BRONCODILATADORES: β-ESTIMULANTES (Salbutamol, isoproterenol, XANTINAS, ANTIMUSCARINICOS (teofilina, ipatropio).

12.8.- BENZODIACEPINAS

12.9.- ANTAGONISTAS DEL CALCIO (Dihidropiridinas, Cinarizina)

12.10.- HIPOTENSORES Y VASODILATADORES (Hidralacina, Indapamida, alfametildopa, Hydergina, Nitratos)

12.11.- Sin Tratamiento significativo

HOMBRES:

HOMBRES.																					
N°	IDR	GRUPO	FECHA	ABCONT	CERO	ABPST	CERO	MDACONT	MDAPOST	ID	ED	CED	TSE	TDE	TSS	TDS	CTA	PAT	TB	F	
01	1P1	3	2504-0905	.086		.123		0.183	0.245	P1	71	4	135	80	125	75	2	2	1	2	
02	1P2	3	2504-0905	.153		.077		0.295	0.168	P2	71	4	135	80	125	75	2	2	1	2	
03	1P3	3	2504-0905	.059		.046		0.138	0.116	P3	71	4	135	80	125	75	2	2	1	2	
04	101	3	0407-1807	.330		.221		0.592	0.409	01	69	3	130	90	130	80	2	4	2	2	
05	102	3	0407-1807	.204		.267		0.381	0.487	02	67	3	120	80	120	80	2	2	1	2	
06	104	3	0407-1807	.202		.207		0.378	0.386	04	70	3	130	90	130	90	2	5	1	2	
07	106	3	0407-1807	.185		.261		0.349	0.476	06	69	3	125	80	110	80	2	2	1	2	
08	107	3	0407-1807	.233		.214		0.430	0.398	07	80	5	130	80	130	80	2	5	1	2	
09	108	3	0407-1807	.223		.559		0.413	0.976	08	78	5	130	70	120	70	2	3	2	2	
10	109	3	0407-1807	.289		.203		0.523	0.379	09	63	2	130	70	140	80	1	7	1	2	
11	110	3	0407-1807	.336		.135		0.602	0.265	10	60	1	100	60	100	60	2	4	2	2	
12	111	3	0407-1807	.595		.203		1.037	0.379	11	81	5	120	70	110	70	2	6	2	2	
13	112	3	0407-1807	.452		.180		0.797	0.341	12	65	2	130	70	120	70	2	2	1	2	
14	113	3	0407-1807	.228		.344		0.421	0.616	13	69	3	130	90	110	65	2	5	1	2	
15	114	3	0407-1807	.219		.149		0.406	0.289	14	73	4	140	80	120	70	1	3	1	2	
16	115	3	0407-1807	.145		.163		0.282	0.312	15	70	3	160	100	150	90	1	7	1	1	
17	117	3	0407-1807	.136		.166		0.267	0.317	17	68	3	120	80	110	70	2	7	2	2	
18	118	3	0407-1807	.178		.312		0.337	0.562	18	63	2	150	80	130	80	1	6	2	2	
19	119	3	0407-1807	.166		.172		0.317	0.327	19	66	3	150	100	130	80	1	5	1	2	
20	140	3	0407-1807	.386		.162		0.686	0.310	40	73	4	130	90	140	90	1	2	1	2	
21	158	3	0407-1807	.200		.166		0.374	0.317	58	65	2	150	90	140	80	1	2	1	2	
22	159	3	0407-1807	.363		.261		0.648	0.476	59	61	2	130	80	120	80	2	4	2	2	
23	160	3	0407-1807	.207		.193		0.386	0.362	60	75	4	130	80	140	80	1	2	1	2	
24	161	3	0407-1807	.204		.118		0.381	0.237	61	70	3	120	80	120	70	2	5	1	2	
25	120	2	1509-2909	.101		.097		0.208	0.201	20	56	1	170	80	130	80	1	3	1	2	
26	121	2	1509-2909	.198		.027		0.371	0.084	21	74	4	140	90	130	80	1	2	1	2	
27	122	2	1509-2909	.157		.265		0.302	0.483	22	64	2	120	80	120	80	2	2	1	2	
28	132	2	1509-2909	.190		.126		0.357	0.267	31	78	5	130	80	120	70	2	1	2	2	
29	133	2	1509-2909	.156		.280		0.300	0.508	32	68	3	140	70	130	70	1	4	2	2	
30	143	2	1509-2909	-.003	0.00	.177		0.038	0.336	33	70	3	130	80	130	80	2	2	1	2	
31	131	2	1509-2909	.251		.115		0.460	0.232	43	64	2	110	80	140	80	1	4	2	2	
32	123	1	2610-2911	.056		.043		0.133	0.111	23	71	4	110	70	90	65	2	4	2	2	
33	124	1	2610-2911	.094		.200		0.196	0.374	24	70	3	110	70	110	70	2	2	1	2	
34	125	1	2610-2911	.109		.001		0.221	0.040	25	72	4	160	90	150	80	1	5	1	1	
35	127	1	2610-2911	.351		.226		0.628	0.418	27	66	3	150	90	140	80	1	4	2	2	
36	128	1	2610-2911	.388		.244		0.690	0.448	28	62	2	110	70	100	70	2	2	1	2	
37	129	1	2610-2911	.304		.113		0.549	0.228	29	73	4	150	90	140	80	1	2	1	1	
38	130	1	2610-2911	.238		.102		.0438	0.210	30	70	3	170	100	150	80	1	2	1	2	
39	135	1	2610-2911	.347		.241		0.621	0.443	35	68	3	130	70	140	70	1	4	2	2	
40	137	1	2610-2911	.282		.105		0.512	0.215	37	73	4	120	70	100	70	2	4	2	2	
41	138	1	2610-2911	.371		.113		0.661	0.228	38	71	4	140	70	120	70	1	2	1	2	
42	144	1	2610-0911	.034		.155		0.096	0.299	44	62	2	130	70	130	70	2	2	1	2	
43	145	1	2610-0911	.010		.178		0.055	0.337	45	69	3	140	80	160	100	1	2	1	2	
44	146	1	2610-0911	.172		.120		0.327	0.240	46	75	4	150	90	125	75	1	3	1	2	
45	147	1	2610-0911	.175		.039		0.332	0.104	47	68	3	110	70	100	70	2	2	1	2	
46	148	1	2610-0911	.024		-.013	0.00	0.096	0.038	48	70	3	140	90	130	70	1	4	2	2	
47	149	1	2610-0911	.220		.293		0.408	0.362	49	76	5	140	90	150	70	1	2	1	2	
48	150	1	2610-0911	.249		.150		0.456	0.290	50	71	4	135	75	125	75	2	2	1	2	
49	151	1	2610-0911	.239		.141		0.440	0.275	51	67	3	150	90	140	80	1	7	1	2	
50	152	1	2610-0911	.222		.115		0.411	0.232	52	70	3	120	80	120	70	2	2	1	2	
51	153	1	2610-0911	.397		.178		0.705	0.337	53	68	3	130	80	130	70	2	2	2	2	
52	154	1	2610-0911	.192		.188		0.361	0.354	54	77	5	150	90	125	75	1	2	1	2	
53	155	1	2610-0911	.241		.068		0.443	0.153	55	61	2	160	100	150	90	1	5	1	2	
54	156	1	2610-0911	.436		.281		0.770	0.510	56	76	5	140	80	130	70	1	4	1	2	
55	157	1	2610-0911	.428		.315		0.757	0.567	57	64	2	140	90	140	80	1	1	3	2	

MUJERES:						MUJERES:														
Nº	IDR	GRUPO	FECHA	ABCONT	CERO	ABPST	CERO	MDACONT	MDAPOST	ID	ED	CED	TSE	TDE	TSS	TDS	CTA	PAT	TB	F
61	2P1	3	2504-0905	.132		.074		0.262	0.163	P1	67	3	140	80	130	70	2	2	1	2
62	2P2	3	2504-0905	.046		.047		0.116	0.117	P2	67	3	140	80	130	70	2	2	1	2
63	2P3	3	2504-0905	.071		.058		0.158	0.136	P3	67	3	140	80	130	70	2	2	1	2
64	202	3	0407-1807	.364		.153		0.649	0.295	02	72	4	140	90	130	80	1	2	1	2
65	203	3	0407-1807	.425		.286		0.752	0.518	03	70	3	120	80	100	70	2	2	1	2
66	205	3	0407-1807	.417		.385		0.738	0.685	05	67	3	120	80	110	70	2	2	1	1
67	206	3	0407-1807	.332		.391		0.596	0.695	06	77	5	160	90	150	80	1	2	1	2
68	207	3	0407-1807	.360		.341		0.643	0.611	07	61	2	130	80	130	80	2	2	1	2
69	209	3	0407-1807	.446		.326		0.787	0.586	09	62	2	100	70	120	70	2	4	1	2
70	210	3	0407-1807	.473		.344		0.832	0.616	10	74	4	120	70	110	70	2	2	1	2
71	211	3	0407-1807	.509		.337		0.893	0.604	11	71	4	160	80	150	80	1	2	1	2
72	212	3	0407-1807	.298		.290		0.538	0.525	12	72	4	140	80	130	70	1	2	1	2
73	213	3	0407-1807	.343		.297		0.614	0.537	13	65	2	150	80	130	70	1	2	1	1
74	214	3	0407-1807	.428		.406		0.757	0.720	14	69	3	120	80	120	80	2	2	1	2
75	215	3	0407-1807	.570		.333		0.995	0.597	15	68	3	180	100	160	90	1	3	1	2
76	216	3	0407-1807	.423		.326		0.748	0.586	16	65	2	115	80	110	80	2	2	1	2
77	217	3	0407-1807	.539		.276		0.943	0.502	17	67	3	150	90	140	80	1	5	1	2
78	218	3	0407-1807	.392		.396		0.713	0.703	18	71	4	140	70	130	70	1	5	1	2
79	219	3	0407-1807	.356		.285		0.636	0.517	19	68	3	120	70	110	70	2	4	2	1
80	220	3	0407-1807	.465		.385		0.819	0.685	20	63	2	140	80	120	70	1	6	2	2
81	221	3	0407-1807	.421		.375		0.745	0.668	21	62	2	150	80	140	80	1	3	1	2
82	222	3	0407-1807	.429		.319		0.758	0.574	22	66	3	160	70	90	70	2	2	1	2
83	250	3	0407-1807	.397		.341		0.705	0.611	50	68	3	160	90	150	90	1	5	1	2
84	251	3	0407-1807	.230		.211		0.424	0.393	51	69	3	120	80	110	70	2	2	1	2
85	253	3	0407-1807	.327		.233		0.587	0.430	53	70	3	160	90	150	70	1	2	1	2
86	254	3	0407-1807	.257		.375		0.470	0.668	54	85	5	160	90	150	80	1	7	1	2
87	255	3	0407-1807	.356		.358		0.636	0.639	55	66	3	120	70	110	80	2	2	1	2
88	256	3	0407-1807	.527		.293		0.923	0.530	56	62	2	180	90	130	70	1	2	1	2
89	257	3	0407-1807	.285		.343		0.517	0.614	57	62	2	190	110	160	100	1	3	1	2
90	258	3	0407-1807	.352		.093		0.629	0.195	58	68	3	160	110	150	90	1	5	1	2
91	259	3	0407-1807	.305		.055		0.550	0.131	59	65	2	120	80	110	70	2	2	1	2
92	224	2	1509-2909	.010		.023		0.055	0.086	24	52	1	130	85	120	70	2	2	1	2
93	225	2	1509-2909	.078		.032		0.169	0.093	25	74	4	120	90	140	90	1	5	1	2
94	226	2	1509-2909	.083		.001		0.178	0.040	26	63	2	150	95	140	80	1	2	1	2
95	234	2	1509-2909	.038		.023		0.186	0.077	34	71	4	130	70	130	70	2	2	1	2
96	235	2	1509-2909	.080		.055		0.173	0.097	35	64	2	130	70	130	70	2	3	1	2
97	238	2	1509-2909	.086		.028		0.183	0.086	38	63	3	100	60	100	60	2	4	2	2
98	241	2	1509-2909	.005		-.015	0.00	0.047	0.038	41	75	4	140	90	140	80	1	2	1	2
99	242	2	1509-2909	.021		-.038	0.00	0.074	0.038	42	74	4	140	90	140	80	1	5	1	2
100	243	2	1509-2909	-.066	0.00	-.046	0.00	0.038	0.038	43	70	3	150	90	130	90	1	3	1	2
101	245	2	1509-2909	.085		.034		0.181	0.096	45	73	4	140	85	120	80	1	5	1	2
102	246	2	1509-2909	.005		.044		0.047	0.112	46	69	3	150	100	150	90	1	3	1	2
103	247	2	1509-2909	.063		.001		0.144	0.040	47	61	2	140	90	140	70	1	2	1	2
104	228	1	2610-0911	.012		.087		0.059	0.185	28	65	2	140	90	140	70	1	5	1	2
105	229	1	2610-0911	.066		.335		0.149	0.601	29	56	1	130	80	130	70	2	3	1	2
106	230	1	2610-0911	.130		.098		0.257	0.203	30	64	2	170	100	150	90	1	5	1	2
107	231	1	2610-0911	.029		.126		0.087	0.250	31	67	3	170	90	150	80	1	5	1	2
108	232	1	2610-0911	-.009	0.00	.174		0.038	0.331	32	77	5	170	100	160	90	1	2	1	2
109	233	1	2610-0911	.032		.106		0.092	0.216	33	73	4	140	90	130	80	1	2	2	2
110	237	1	2610-0911	.094		.039		0.196	0.104	37	66	3	140	70	130	70	1	2	1	2
111	239	1	2610-0911	.108		.036		0.220	0.099	39	70	3	140	70	140	70	1	2	1	2
112	240	1	2610-0911	-.069	0.00	.082		0.038	0.176	40	67	3	135	75	120	70	2	4	2	2
113	244	1	2610-0911	-.061	0.00	.069		0.038	0.154	44	66	3	140	80	120	70	1	5	1	2
114	260	1	2610-0911	.020		.006		0.072	0.049	60	61	2	160	90	150	80	1	3	1	2
115	261	1	2610-0911	.064		.017		0.146	0.067	61	67	3	140	70	120	70	1	2	1	2

PROCESO DE DATOS: posiciones informáticas de los diferentes ITEMS de la Tabla de Datos

Sexo	1	
Identificación del paciente	3-4	
Absorción de Radiaciones UV	6	
[MDA] nM/ml Control	8-13	
[MDA] nM/ml Postratamiento	15-20	
Edad	22	
Patología predominante	24-25	
Tensión arterial Llegada	27	
Tensión arterial Salida	29	
Fumador	31	
Tratamiento recibido:	33	
1.- Hipotensores	35	1
2.- Hipolipemiantes (Estatinas, clofibratos)	37	2
3.- ADO (Antidiabéticos orales)	39	3
4.- AINE'S (Antiinflamatorios no esteroideos)	41	4
5.- Diuréticos (Ameride, Clorotiacida)	43	5
6.- β-Bloquantes	45	6
7.- Broncodilatadores (β -Estimulantes, Xantinas, Antimuscarínicos)	47	7
8.- Benzodiacepinas	49	8
9.- Antagonistas el Calcio (Dihidropiridinas, Indapamida)	51	9
0.- Hipotensores y Vasodilatadores	53	0
A.- Sin tratamiento significativo	55	A

2.5.- PRODUCTOS BALNEOTERÁPICOS UTILIZADOS

A.- POR VÍA TÓPICA:

A1.- PELOIDES macerados con Aguas Mineromedicinales del Balneario de Archena

A2.- BAÑOS TERMALES:

A.2.1.- Baños de agua mineromedicinal sulfurada con agua parada, durmiendo en Bañera de Balneación simple

A.2.2.- Baños con inyección en el agua, de aire a presión constante en Bañera de balneación con Burbujas (Baño de Hidromasaje).

A.2.3.- Balneación general en Piscina

B.- POR VÍA ATMIÁTRICA

B1.- Inhaladores y propulsores de chorros para Lavados Nasales y Gargarismos

B2.- Nebulizador colectivo en sala

B3.- Nebulizadores individuales naso-faríngeos

B4.- Pulverizadores Faríngeos

B5.- Aerosoles sónicos

B6.- Vaporizadores naso-faríngeos

C.- GIMNASIO DE REHABILITACIÓN

2.6.- APARATOS

2.6.a.- MATERIAL PARA LA TOMA DE MUESTRAS Y TRANSPORTE

- Botes contenedores de muestras de orina (60B de Labcenter) y tubos Ependorf para la toma de alicuotas (1,5 ml.)
- Congelador (-20°C)
- Nevera de transporte y Hielo seco para el transporte de las muestras congeladas
- Stratacooler Benchtop Cooler) (2h. -15°C)
Cultek S.L.
- Hielo Seco (Dry Ice Block) (-12°C)
Carbueros Metálicos S.A.

2.6.b.- MATERIAL DE LABORATORIO. APARATOS DE LABORATORIO

- Baño de Incubación, regulador de Temperatura con agitador
- Balanza de precisión (Sartorius Analytic A 200S)
- Placa emisora de calor (Agimatic-selecta), modelos E y N, con Agitador magnético para tubos tipo Vortex (Mixo-Tub) de Gricel y otro Stuart Scientific, con Autovortex Mixer SA2, así como recipientes resistentes al calor (Pyrex)
- Termómetro regulador de la temperatura del agitador magnético
- Ultracentrífuga Omnifuge 2.0 RS (Heraeus Sepatech)
(rpm:4000, rcf:2755, rotor:3360, radius:15,4) 15', 5°C
- Ultracentrífuga Megafuge 1.0. Heraeus Sepatech
(rpm:1700, rcf:2755, rotor:3360, radius:15,4) 15', 5°C
- Espectofotómetro ultravioleta visible (Hitachi U-200)

2.7.- REACTIVOS

Los productos utilizados fueron suministrados por las casas SIGMA-ALDRICH-FLUCA, PROBUS, PANREAC, QUIMIPUR y MERCK

1.- Acido Fosfórico (PO_4H_3)

(Cristales de ácido ortofosfórico)

Phosphoric Acid. 5 gr. (99%) - Sigma-Aldrich Química S.A.

2.- Acido tiobarbitúrico (TBA)

2-Thiobarbituric Acid minimum 25 gr. (98%) - Sigma-Aldrich Química S.A.

3.- Butilhidroxitolueno (BHT)

Butylated Hydroxytoluene Crystallin E 100 gr.

Sigma-Aldrich Química S.A. (Fluca)

4.- Tampón Fosfato

50 mM, pH: 7,4:

0,82 gr de KH_2PO_4 + 3,30 gr de K_2HPO_4

5.- N-Butanol al 98% $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$

Pm = 74,12 - Panreac

6.- Malóndialdehído.

Malondialdehydbis. 250 ml. (Dimethylacetal) $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_4$ - Merck

7.- Etanol $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ - Quimipur

8.- Acido Clorhídrico (ClH) 1N - Probus

9.- Agua destilada y desionizada

Servicio de Endocrinología C.I.C. (ISC-III)

2.8.- MATERIAL INFORMÁTICO

HARDWARE:

El Hardware informático utilizado para la realización del presente estudio ha estado compuesto por:

- Microordenador Olivetti con Procesador Intel 80486. 100 Mhz. 540 Mb (HD) 16 Mb. (RAM)
- Microordenador Inves Pentium 75 Mhz. 1,2 Gb (HD) 8 Mb (RAM)
- Microordenador portátil Olivetti Echos 48 con Procesador Intel 80486 DX4 100 Mhz. 340 Mb (HD) 8 Mb (RAM)
- Impresora Láser Inves LP-8500 (4 Mb)
- Impresora Láser HP-4L (16 Mb)
- Impresora HP Deskjet 660C (Color)

Para la realización del cálculo matemático y estudio bioestadístico, se han utilizado tres paquetes de software informático especializado:

SOFTWARE:

- PRESTA PC Versión 2.2 (Fondo de Investigaciones Sanitarias)
- STATGRAPHICS Ver. 6.0
- ESTAD.Bas Ver. 1.0

El proceso de textos utilizado ha sido *Microsoft Word Ver. 6.0* La Base de Datos utilizada ha sido *dBase IV* y los Gráficos y Figuras han sido realizados con *Harvard Graphics Ver. 3.0* y *Statgraphics Ver. 6.0* todos ellos en entorno *Windows 3.11* para trabajo en grupo y *MS-DOS 6.22*

2-3.- MATERIAL Y MÉTODO
3.- MÉTODO

MÉTODOS:

3.1.- MÉTODOS Y CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Los criterios de selección excluyentes fueron puramente técnicos, ya que de todos los pacientes iniciales, fueron rechazados aquellos que no terminaron el tratamiento, o no hicieron alguna de las dos recogidas de orina (prueba control y prueba postratamiento), y en último lugar, aquellos pacientes, en los que aún cumpliendo los anteriores requisitos, sin embargo, existió algún percance en la manipulación de las muestras de orina, que no aseguraba un 100% su fiabilidad.

Se estudiaron 110 individuos sanos con un rango de edad entre 52 y 81 años.

Con posterioridad al establecimiento del tamaño muestral se contó con la colaboración de 123 pacientes (62 mujeres y 61 hombres) distribuidos en 3 turnos correspondientes a los períodos indicados en la Tabla 3.1.II, clasificados en 3 grupos finales, según el número máximo de radiaciones UV correspondientes a las horas máximas de sol que pudieron percibir durante su estancia en el Balneario.

Se descartaron todos los pacientes que no presentaron todos los criterios de inclusión. Los pacientes llegaron al Balneario en cuatro períodos diferentes a lo largo del año 1994, clasificándolos en tres grupos, en base al máximo número posible de radiaciones solares que pudieron percibir (Tabla 3.1.I)(*).

GRUPOS	HORAS DE SOL	CASOS	H--M
Grupo 0	(70 horas de sol)	36 casos	(24+12)
Grupo 1	(113 horas de sol)	19 casos	(7+12)
Grupo 2	(162 horas de sol)	55 casos	(24+31)

Tabla 3.1.I

FECHA TRATAMIENTO (Año 1994)	GRUPOS (HORAS DE SOL)	Nº HORAS DE SOL	FECHA RECEPCIÓN MUESTRAS	FECHA ANÁLISIS LABORAT.	Nº CASOS HOMBRES / MUJERES VÁLIDOS	Nº TOTAL DE CASOS VÁLIDOS
25-Abril 09-Mayo	G2 (162)	168,8 (*)	15-05-94	17-05	3 + 3	6
04-Julio 18-Julio	G2 (162)	161,2	03-08-94	9-12-08	21 + 28	49
15-Sept. 29-Sept.	G1 (113)	113	28-10-94	29-30-12	7 + 12	19
26-Octubre 09-Nov.	G0 (70)	70,4	09-11-94	29-30-12	24 + 12	36

Tabla 3.1.II (n=110 casos)

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL Y SU ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La primera duda que surgió fue establecer cuántos individuos se deberían estudiar para establecer la eficacia o no del tratamiento, ya que el estudio podría quedarse corto, y en consecuencia no poder demostrar resultados significativos, o bien en exceso en la recogida de la información, con el consiguiente esfuerzo y coste innecesarios para probar el tratamiento, que podía haber sido demostrado con menor tiempo y trabajo.

Se debió establecer un tamaño idóneo mediante una muestra adecuada que permitiera comprobar la efectividad del tratamiento, con la intención de poder obtener conclusiones generalizables a la población, con una seguridad aceptable, pero con el mínimo esfuerzo. Este equilibrio entre la seguridad estadística de los resultados y el esfuerzo requerido para demostrar la citada seguridad, fue el punto de partida del diseño racional del estudio.

En un principio se pensó alcanzar un nivel de significación determinado (Probabilidad de error de $p < 0,05$), que sería unánimemente aceptado y constituiría la seguridad mínima exigida (95%) para el menos seguro de los resultados, calculando sobre él la muestra necesaria, y dejando que tras el análisis estadístico,

podieran salir al final seguridades mayores ($p < 0.01$ ó $p < 0.001$) en otros resultados para los que la muestra habría quedado sobredeterminada.

Fue necesaria la realización de un experimento piloto, que aunque no diera una diferencia significativa entre el comportamiento de los grupos antes y después del tratamiento, al aumentar el número de pacientes, pudiera llegar a probarlo. Esta experiencia previa o experimento piloto mediante la realización de un estudio y obtención de unos resultados provisionales se redujo en estudiar el correspondiente error estándar, para medir el intervalo de confianza de cada parámetro que se analiza, obteniendo el margen de confianza del parámetro, es decir la influencia del azar, sobrepasada la cual la diferencia es estadísticamente significativa (d.e.s.).

Se partió del convencimiento que amplias diferencias de comportamiento entre dos grupos podrían ser demostradas con muestras reducidas y diferencias pequeñas con grupos más numerosos. La muestra se eligió evitando un muestreo sistemático sin sesgos, preguntando, de forma aleatoria, a los pacientes que asistían a la consulta previa al tratamiento en el Balneario, si no les importaba que se les tomara unas muestras de orina y de sus tensiones arteriales antes y después del tratamiento crenoterápico, así como realizarles una pequeña encuesta.

De esta forma, se obtuvieron 16 muestras de orina, de las cuales hubo que desechar 4, por corresponder a pacientes que no realizaron la toma de las dos muestras: control y postratamiento, siendo inservibles para nuestros fines. Al final se dispuso de 12 muestras de orina de pacientes, correspondientes a tres hombres y tres mujeres, procediendo a la toma de las muestras a su llegada al balneario (Control) y después de 14 días de tratamiento (postratamiento), en igualdad de condiciones. El método más apropiado para su estudio fue la comparación de medias por la t de Student para datos apareados y el cálculo del tamaño muestral $<<n>>$ en base a diferencias de las varianzas (σ^2) de datos apareados.

Las muestras eran de igual tamaño y además los mismos individuos considerados antes y después del tratamiento (Homogeneidad de dos medias en datos

apareados). Los valores medidos estaban relacionados, pues cada individuo presentaba uno antes y otro después del tratamiento, en consecuencia, las dos muestras podían considerarse como una sola, tomando en vez de la serie doble de valores (Cont y Post), una única serie de incrementos, es decir la serie de diferencias (positivas o negativas) entre los datos de cada paciente antes y después del tratamiento. De esta forma se podía simplificar el estudio y sería mucho más exacto. Esta nueva y única serie tendría su propia media y desviación típica.

El Test de Wilcoxon para datos apareados de la muestra CONT (pretratamiento) contrastada con la diferencia sí mostró diferencia significativa para $n=6$ ($p<0.05$). Por otra parte la comparación de medias por la T de Student para datos apareados también detectó diferencias estadísticamente significativas entre las dos medias contrastadas, control y diferencia ($p<0.05$).

CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL:

Se utilizaron dos fórmulas diferentes para hallar el tamaño muestral, con la intención de corroborar los datos obtenidos en la primera de ella y conseguir una mayor exactitud en la muestra.

1ª.- $n = \frac{t\alpha^2 \times \sigma^2}{d^2}$	$t\alpha^2$ = Error de Precisión σ^2 = Varianza d = Error de muestreo n = Tamaño muestral
--	---

$t\alpha = 1.96 \text{ (p<0.05)}$	$t\alpha = 2.6 \text{ (p<0.01)}$
$d = 0.155 \text{ (error } \pm 15) \cong \text{ precisión}$ $n = \frac{0.4233443}{0.024025} \cong \underline{18}$	$d = 0.155 \text{ (error } \pm 15) \cong \text{ precisión}$ $n = \frac{0.744952}{0.024025} \cong \underline{31}$
$d = 0.100 \text{ (error } \pm 10) \cong \text{ precisión}$ $n = \frac{0.4233443}{0.01} \cong \underline{42}$	$d = 0.100 \text{ (error } \pm 10) \cong \text{ precisión}$ $n = \frac{0.744952}{0.01} \cong \underline{74}$
$d = 0.05 \text{ (error } \pm 5) \cong \text{ precisión}$ $n = \frac{0.4233443}{0.0025} \cong \underline{169}$	$d = 0.05 \text{ (error } \pm 5) \cong \text{ precisión}$ $n = \frac{0.744952}{0.0025} \cong \underline{298}$
$d = 0.065 \text{ (error } \pm 6,5) \cong \text{ precisión}$ $n = \frac{0.4233443}{0.004225} \cong \underline{100} \checkmark \textcircled{1}$	$d = 0.085 \text{ (error } \pm 8,5) \cong \text{ precisión}$ $n = \frac{0.744952}{0.007225} \cong \underline{103} \checkmark \textcircled{2}$

2ª.-	$n = \frac{t_{\alpha}^2 + t_{2\beta}^2}{\delta^2} \times \sigma^2$	t_{α} = Error de Precisión (Falsos positivos) $t_{2\beta}$ = Error ligado a falsos negativos σ^2 = Varianza δ^2 = Valor mínimo a medir como significativo n = Tamaño muestral
------	--	--

Para un valor δ de 0.065 \Rightarrow 73 casos

Para un valor δ de 0.05 \Rightarrow 123 casos

Para un valor δ de 0.06 \Rightarrow 86 casos

Para un valor δ de 0.055 \Rightarrow 102 casos ✓ ①

Tanto mediante la primera fórmula como con la segunda, quedó establecido que el número de pacientes con los que se debía contar para realizar el estudio, debía ser superior a 100 casos, si se quería obtener un error inicial de muestreo entre 0.05 y 0.085 con errores de precisión entre 5 y 8.5.

Con posterioridad a la realización del estudio se comprobó que el nivel mínimo crítico de significación (p) siempre fue inferior a 0.05, llegando a sensibilidades, en muchos casos de 0.01 y 0.001, y obteniendo confianzas o seguridades en los resultados del 95 al 99,9%.

3.2.- TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO RECIBIDO

3.2.1.- APLICACIONES TÓPICAS:

a.- PELOTERAPIA:

Una vez fabricado y macerado el peloide, según lo descrito en el capítulo 1.7, se procedió a su aplicación, realizándose de forma general o local, según las necesidades de cada paciente.

En la *aplicación general* de realizaron emplastes de lodo en toda la espalda y en las articulaciones de extremidades superiores e inferiores (45-50°C). A continuación se practicó una envoltura total con sábana y ocasionalmente con manta. En esta situación se les mantuvo durante veinte minutos, tras los cuales se procedió a la limpieza del lodo mediante chorro de agua minero-medicinal caliente.

Posteriormente se recomendó reposo en cama durante una hora (fase de sudoración y respuesta orgánica), con el fin de que la pérdida de calor fuera progresiva.

La misma técnica se realiza cuando las *aplicaciones son locales*, en cuyo caso los emplastes de lodo se hacen solamente en una o dos localizaciones.

b.- BALNEOTERAPIA TERMAL:

Se han aplicado baños termales generales en dos modalidades, unos con agua parada, durmiente y otros en los que se inyecta en el agua aire a presión constante (Baño de Hidromasaje).

Los baños se han aplicado a una temperatura de 37 y 39°C, con una duración de quince a veinte minutos. Tras el baño se ha recomendado descanso en cama durante una hora.

Las acciones más destacadas del baño caliente en el organismo fueron: vasodilatadora, relajadora, analgésica, descontracturante muscular muy beneficiosas en artropatías degenerativas, aumentando la velocidad de circulación sanguínea y mejorando la irrigación y el trofismo celular, que unidas a la acción mecánica del impulso o empuje del agua (efecto de flotación), facilitan extraordinariamente los movimientos dificultados por la insuficiencia muscular, dolores, rigideces, etc. consiguiendo una importante relajación muscular. A estas acciones hemos de unir, la de la presión hidrostática, compresión de los tejidos de un modo uniforme, que influye favoreciendo el reflujo o retorno venoso (en miembros varicosos).

El baño caliente con aguas de elevada mineralización sulfurada representa una terapéutica de estímulo similar a la conseguida con productos azufrados.

La piscina de rehabilitación y la mecanoterapia (se utilizaron en rehabilitación, como complemento de la balneoterapia); La piscina no disponía de agua mine-romedicinal sulfurada, ya que se encontraba tratada con cloro. Se utilizó para conseguir los efectos físicos, mecánicos y térmicos descritos anteriormente, aunque en época estival su uso fue generalizado.

c.- MASAJES SUBACUÁTICOS e HIDROMASAJES

Aumentan la masa circulante y la velocidad de la sangre en las redes periféricas, facilitan la contractilidad, liberándose a nivel de la piel sustancias histamínicas.

En Archena se utiliza el *masaje bajo agua*, o *masaje de Vichy* y el masaje con agua y lodo. En el primero, se acuesta el paciente en una camilla recubierto de tela impermeable, mientras cae sobre él, agua termal regulable a voluntad, en forma de lluvia muy fina, procedente de cuatro dispositivos en forma de flor de regadera. Un fisioterapeuta realiza un masaje con movimientos pasivos de los miembros. Su duración es de 10 minutos, acabando con un chorro grueso de agua termal con poca presión.

La acción de los masajes da lugar a una serie de fenómenos, como cansancio agradable, bradicardia, hipotensión, diuresis, y luego tendencia al sueño. Se mejora en fuerza y aptitud funcional.

3.2.2.- APLICACIONES ATMIÁTRICAS:

Se han utilizado una serie de técnicas combinadas con las que se intenta hacer llegar el agua minero-medicinal del manantial y sus gases a los distintos sectores del árbol respiratorio, mezclando, en algunos casos determinados medicamentos.

Estas aplicaciones han sido:

- Lavados Nasales
- Gargarismos
- Nebulización colectiva en sala
- Nebulización individual naso-faríngea
- Pulverización Faríngea
- Aerosoles sónicos
- Vaporización naso-faríngea

3.2.3- OTRAS TERAPIAS:

- Estufra húmeda colectiva
- Técnicas de Rehabilitación

No se recibió cura hidropínica (bebían agua canalizada), por lo que el tratamiento se reducía a las vías tópicas e inhalatorias descritas y el agua de piscina era tratada con cloro, por lo que los pacientes que hicieron uso de ella no recibieron un incremento terapéutico, en la incorporación de nuevos elementos minero-medicinales de las Aguas, al quedar anulada totalmente la actividad y absorción del azufre.

Realizaron un inhabitual ejercicio físico moderado superior a 90 minutos diarios de paseos y caminatas y en algunos casos, ejercicios de natación en piscina descubierta.

Es de destacar, que diariamente formando parte del tratamiento balneoterápico que recibieron, a continuación de recibir el baño, se procedió a producir una fase de hipersudoración, mediante la cobertura total del cuerpo con mantas, durante un período de 40-60 minutos /día, en posición de decúbito supino.

En total, recibieron tratamiento tópico 38 hombres y 50 mujeres y tratamiento inhalatorio 17 hombres y 5 mujeres.

Las aplicaciones tópicas, por regla general, combinaron la aplicación de peloides con baños, recibiendo un total de 14 sesiones. Otros pacientes solo recibieron baños generales e/o hidromasaje, y otros solo peloterapia.

Las aplicaciones inhalatorias combinaban las diferentes técnicas descritas, recibiendo por regla general 14 sesiones (2 diarias) cuando estas aplicaciones se combinaban con las tópicas (1 diaria durante 7 días) y 26 sesiones si solo recibían técnicas inhalatorias (2 diarias), intercalando las descritas en el punto 3.2.2.

3.3.4- DIETA ALIMENTICIA

El régimen de comidas que realizaron durante los 14 días, consistió en desayuno, comida y cena, con dietas globales diarias entre 2.000 y 2.500 calorías, rica en verduras y vegetales, hiposódica en origen, y con vino tinto (250 cc) durante las comidas. La estimación de ingesta diaria de sodio fue entre 100-110 mEq/24 h.

Menú:

Desayuno: (Café + Bollería o tostada) + Zumo

Comida: (Hidratos de Carbono y/o Verduras) + (Pescado o Huevos) + Fruta

Cena: (Sopa o Crema o Ensalada) + (Carne o pescado) + Fruta o Yogurt o Natillas

La dieta alimenticia estaba basada en la “*dieta mediterránea*”, favorecedora de la actual expectativa de vida de la población española, rica en verduras, frutas, cereales y leguminosas y moderado consumo de lácteos y carnes, pescado, especialmente azules. El aceite de oliva sería el elemento integrador de la gran variedad de alimentos, utilizándolo como parte integrante de la grasa culinaria que impidiera la penetración de grasa caliente al interior de los alimentos, con poca pérdida del valor nutritivo de los alimentos fritos. El aceite de oliva sería el principal factor longevo de la dieta mediterránea.

3.3.- MÉTODO DE MEDICIÓN Y VALORACIÓN DE THIOBARBITURIC ACID REACTANT SUBSTANCES (TBARS).

Los RLs sólo existen como tales durante fracciones de segundo, teniendo un tiempo de vida media muy corto, que unido al hecho de que su concentración en los seres vivos es muy baja, hacen muy complicada su medición, siendo difícil técnicamente medirlos directamente. La lesión oxidativa es difícil de prever a partir de la simple medida de los RLs.

Los ácidos grasos poliinsaturados son punto de mira preferente de los RLs. La oxidación lipídica ha sido el marcador más ampliamente usado para detectar la actividad de los RLs "in vivo", ya que los métodos para valorar la peroxidación de las grasas se han aplicado desde hace muchos años en el control de los aceites y grasas comestibles, ahora bien, ¿sería la peroxidación lipídica causa o consecuencia de ciertas enfermedades?

El problema que se presentó en este estudio fue que las especies reactivas de oxígeno tienen una corta duración y además una baja concentración en estado de equilibrio. Este es el motivo por el que se utilizan diferentes técnicas basadas en la cuantificación de sus efectos sobre otras biomoléculas o mediante la adición de otras sustancias detectoras que reaccionen con ellos para dar lugar a otras sustancias estables, fáciles de medir.

La peroxidación de proteínas, hidratos de carbono, lípidos y ácidos nucleicos producen diferentes productos característicos de peroxidación. Uno de los más característicos y utilizados en investigación es el análisis de la presencia de MDA en diferentes medios orgánicos. Mediante la técnica de TBARS (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico), el MDA puede ser medido a través de su reacción con el citado ácido.

En este estudio, el sistema que se ha utilizado para la detección de los productos de peroxidación es la medición de TBARS que han sido previamente modifi-

cadav por ellos, como es el caso de los derivados de la peroxidación lipídica. De esta forma, se puede medir el Malondialdehído al reaccionar con el ácido tiobarbitúrico, mediante la técnica que más tarde será descrita.

3.4.- TÉCNICA DE DETECCIÓN EN ORINA HUMANA DE PRODUCTOS DE PEROXIDACIÓN LIPÍDICA. Malondialdehído (MDA)

PROTOCOLO del TBA (Acido Tiobarbitúrico) IN VIVO:

La metodología seguida es una modificación de la realizada por Uchiyama, M. y Mihara, M. descrita en 1978¹.

Es esencial, que en todo momento las muestras estén en estado de congelación, para evitar la oxidación de los productos obtenidos, descongelándose únicamente en el momento de realizar las reacciones.

- 1.- Se descongelan las muestras de orina en Baños de Incubación a 30°C, con agitación.
- 2.- Se añaden 0.14 ml. de cada muestra de orina en cada tubo de ensayo, ya identificados.
- 3.- Se añade 1 ml. de ácido fosfórico (sirve para analizar ≈75 muestras)
- 4.- Se añade el antioxidante: 33 microlitros de Butilhidroxitolueno (BTH).
- 5.- Se prepara un "blanco", con 0,14 ml. de Tampón Fosfato, en lugar de la muestra y se procede igual que con el resto de los tubos, añadiendo el ácido fosfórico y el BTH.

Este "blanco" servirá de punto de referencia, para hacer 0 con el espectofotómetro, evitando la sobrevaloración de los niveles de absorbancia y transmitancia.

6.- Se añade el reactivo: 0,3 ml. de Acido tiobarbitúrico (TBA), procurando evitar la autooxidación. El reactivo TBA reacciona con los grupos cetónicos (compuesto coloreado).

7.- Se hierve durante 45 minutos.

8.- Posteriormente, se enfrían los tubos en un baño de agua con hielo picado.

9.- Se añaden a cada tubo 1,4 ml. de N-Butanol, para separar la Fase Orgánica, tapando los tubos, con parafilm, para evitar la acción del butanol.

10.- Se agita vigorosamente el contenido de los tubos. Los agitadores que usamos son del tipo Vortex. Previamente a llevar los tubos a la ultracentrífuga, se tapan, o bien con parafilm o con el mismo tapón de goma de los tubos de ensayo.

11.- Se centrifuga a 4.000 r.p.m. durante 15 minutos. manteniendo los tubos de ensayo a una temperatura de 5°C.

Se recoge la Fase Orgánica, una por cada tubo, llevándolas a otro tubo de ensayo, donde nuevamente se agita.

12.- Se procede a la medición en el Espectrofotómetro, con una Longitud de Onda de 535 nm, esperando medio minuto para la medición.

$[\text{MDA}] \text{ nM/ml de orina} = \frac{\text{Densidad Óptica} - a}{b} \times \frac{1}{0,14 \text{ ml.}}$
--

13.- Primero se mide el "blanco", situando la cubeta en la misma orientación, para que no haya variaciones y se ajusta el 0 de absorbancia, midiendo posteriormente cada uno de los tubos.

3.5.- ABSORCIÓN DE MALONDIALDEHÍDO Y CÁLCULO DE LA RECTA DE REGRESIÓN LINEAL

Previamente a la realización del estudio con las muestras de orina, es necesario elaborar la curva patrón, utilizando Malóndialdehído (MDA), midiendo la absorbancia en el espectrofotómetro que se va a utilizar. Con los datos obtenidos se podrá calcular la Ecuación de la Recta de Regresión Lineal, mediante la cual obtener los valores correspondientes a la ordenada en el origen (a) y de la pendiente(b).

Una vez averiguados estos valores y con los resultados de lectura de la densidad óptica obtenidos en el espectrofotómetro, correspondientes a cada una de las muestras de orina analizadas, se podrá calcular la concentración de MDA, expresada en nanoMoles/ml. de orina, existentes en cada paciente.

Para calibrar el espectrofotómetro se utilizaron concentraciones decrecientes de MDA, comprendidas entre 1.24 y 0.018 nM/ml, analizando las absorbancias y utilizando la ecuación:

$$[\text{MDA}] \text{ nM/ml de orina} = \frac{\text{Densidad Óptica} - a}{b} \times \frac{1}{0,14 \text{ ml.}}$$

$$\text{Densidad Óptica (Absorbancia)} = xb + a$$

donde $x = [\text{MDA}] \text{ nM/ml orina} \times 0.14 \text{ ml orina}$,

mediante la cual se obtiene la ecuación de la recta de regresión de calibración del espectrofotómetro, con los valores de p y r.

Los valores de absorbancia que se obtienen tras su lectura en el espectrofotómetro, son ajustados mediante la ecuación de la recta de regresión antes calculada.

Procedimiento:

1º.- Se preparan dos soluciones madre de MDA, 200 nM/ml., con el fin de realizar el proceso por duplicado y obtener mayor seguridad.

Estarán compuestas de: MDA puro, 0.012 ml. (12 ml.)
CIH 1N, 0.04 ml. (400 ml.)
(0.83 ml. de CIH 37% 10 ml de agua
Tampón Fosfato, 99,58 ml., pH 7
(hasta completar 100 ml.)

2º.- De cada solución se toma 1 ml. y se diluye en 9 ml. de fosfato con lo que se consiguen 10 ml. de solución madre de 70.6 nM de MDA/ml.

3º.- A partir de ésta, se preparan soluciones decrecientes con diferente concentración de MDA, de las cuales se añadirán a cada tubo 0.14 ml.

4º.- A continuación se preparan los tubos de ensayo, por duplicado, conteniendo cada uno de ellos:

- Solución inicial [MDA] nM/ml., 0.14 ml.
- Ac. Fosfórico al 1%, 1 ml.
- TBA, 0.3 ml
- BHT al 0.01% en alcohol etílico, 0.033 ml.
(33 ml.)

5º.- También se prepara un "blanco", de idéntica forma, pero conteniendo 0.14 ml. de tampón fosfato aislado en lugar de MDA.

6º.- Se sigue la misma técnica descrita anteriormente en el estudio.

7º.- Tras añadir 1.4 ml. de N-Butanol, se agita y centrifuga el producto a 1700 r.p.m., y se procede a la medición en el espectrofotómetro, con una Longitud de Onda de 535 nanómetros.

Los valores de absorbancia obtenidos en la lectura del espectrofotómetro, se representan en la curva patrón de MDA, siendo el eje Y la Absorbancia (densidad óptica), y el eje X la [MDA] nM/tubo, y se calcula el valor de la recta de regresión.

<u>[MDA] nM/ml inicial</u> (0.14 ml.) (n° de tubo)		<u>[MDA] nM/ml</u> <u> finales</u>	<u>Absorbancia</u> <u> obtenida</u>
		X	Y
5.-	4.4 (1ml. de 4 + 1 ml. de fosfato).....	0.62	0.346
6.-	2.2 (1ml. de 5 + 1 ml. de fosfato).....	0.31	0.156
7.-	1.1 (1ml. de 6 + 1 ml. de fosfato).....	0.15	0.062
8.-	0.55 (1ml. de 7 + 1 ml. de fosfato).....	0.077.....	0.025
9.-	0.27 (1ml. de 8 + 1 ml. de fosfato).....	0.037.....	0.000
10.-	0.13 (1ml. de 9 + 1 ml. de fosfato).....	0.018.....	-0.008

Tabla 3.5.I

Los valores obtenidos, correspondientes a los tubos 9° y 10°, fueron muy significativos, ya que al haber obtenido valores de absorbancia iguales o inferiores a cero, lo cual es conceptualmente imposible por ser valores negativos, indica un mínimo error de incertidumbre en la calibración del espectrofotómetro, por lo que se podrían encontrar algunas lecturas de absorbancias con valores negativos..

Se estableció contacto con el Jefe de Laboratorio del Área de Metrología y Calibración del INTA, el cual indicó que, efectivamente era necesario realizar una corrección a cero en los resultados de lectura del espectrofotómetro que obtuviéramos negativos, ya que existía una incertidumbre de medida por trabajar con valores próximos a cero, que se debería corregir al no disponer de un patrón certificado por un laboratorio primario que previamente lo hubiera definido, así como un sistema de medida.

El laboratorio primario, en base a la trazabilidad y a la repetibilidad, calibraría el patrón con una incertidumbre, siendo el sistema de medida el conjunto de la incertidumbre del experimentador más la del propio aparato. En consecuencia no se calcula, sino que se estimarían los límites de incertidumbre, por lo que se debería corregir y considerar cero los valores negativos próximos a éste valor.

Los datos obtenidos inicialmente fueron:

Coeficiente de Correlación: 0.9999096 (r)

Coeficiente de Determinación: 0.9998192

Error Standard de la estima: 0.00390689 (p)

(error típico de predicción)

Ecuación de la recta: $Y = 0.596 X + (-0.023)$
--

a= -0.0230463

b= 0.5956086

Con resultados más cercanos a 1, los valores de X e Y son más proporcionales. El valor 1, aumentaría proporcionalmente la absorbancia y la transmutancia

Los errores standard de los coeficientes y el valor de "t" obtenidos fueron:

	ERROR STANDARD	t	p
ORDENADA EN EL ORIGEN	0.0019	-11.9741	0.00022
PENDIENTE	0.0036	166.2530	0.00001

con el paquete estadístico ESTAD, se obtuvo un Coeficiente de correlación de Pearson $r = 0.9999096$. Este valor supone una correlación positiva, y al aumentar los valores de una variable también aumentan los de la otra.

El 99% de la varianza total de la variable dependiente (Y), queda explicada por la influencia de la variable independiente (X).

Según las apreciaciones de GUILFORD

Valor de r	Correlación	Relación
0 < r < 0.2	Pequeña	Muy poco intensa
0.2 < r < 0.4	Baja	Pequeña pero apreciable
0.4 < r < 0.6	Regular	Considerable
0.6 < r < 0.8	Alta	Intensa
0.8 < r < 1.0	Muy alta	Muy intensa

Por consiguiente nos encontramos con una correlación muy alta y una relación muy intensa, con 5 Grados de libertad $R(0.05) = 0.7324662$, siendo significativo frente a cero para $P < 0.05$.

Los valores definitivos tras las correcciones de los valores negativos fueron:

<u>[MDA] nM/ml inicial</u>		<u>[MDA] nM/ml finales</u>	<u>Absorbancia</u>
	X	Y	
1.- 70.6	9.88	3.291 (*)	
2.- 35.3 (1ml. de 1 + 1 ml. de fosfato)	4.94	2.898 (*)	
3.- 17.7 (1ml. de 2 + 1 ml. de fosfato)	2.47	1.431 (*)	
4.- 8.8 (1ml. de 3 + 1 ml. de fosfato)	1.24	0.882	
5.- 4.4 (1ml. de 4 + 1 ml. de fosfato)	0.62	0.511	
6.- 2.2 (1ml. de 5 + 1 ml. de fosfato)	0.31	0.321	
7.- 1.1 (1ml. de 6 + 1 ml. de fosfato)	0.15	0.227	
8.- 0.55 (1ml. de 7 + 1 ml. de fosfato)	0.077	0.190	
9.- 0.27 (1ml. de 8 + 1 ml. de fosfato)	0.037	0	
10.- 0.13 (1ml. de 9 + 1 ml. de fosfato)	0.018	0	

(*) valores desechados por encontrarse fuera de rango.

3.6.- EXPOSICIÓN A RADIACIONES SOLARES UV-B

Los pacientes del estudio estuvieron expuestos durante los 14 días que duró el tratamiento a la acción de las radiaciones solares, dependiendo su intensidad y cuantía, de la estación del año en la que estuvieron en el Balneario y en consecuencia suponiendo un factor importante a tener en cuenta en el momento de discutir los resultados obtenidos en este trabajo.

La influencia de las radiaciones solares sobre los resultados obtenidos, fue tan manifiesta desde un principio, que en Marzo de 1995, se estableció contacto con la Dirección del Instituto Nacional de Meteorología, para conseguir de su Banco de Datos, información y datos referentes a la Estación de Control Meteorológico nº 7178I, correspondiente al Centro Meteorológico Territorial de Murcia (Guadalupe), la más cercana al Balneario de Archena.

Los datos de localización geográfica del citado Centro y los del Balneario son muy próximos (20 Km.), por lo que pudieron servir de referencia para establecer el máximo número de radiaciones solares que los pacientes pudieron percibir.

GUADALUPE	BALNEARIO
Longitud: 01° 10W	Longitud: 01° 18' W
Latitud: 38° 0'	Latitud: 39° 07' N
Altitud: 62	Altitud: 122

La información fue facilitada en soporte magnético y papel, con datos correspondientes a los meses de Abril, Mayo, Julio, Septiembre, Octubre, Noviembre y Diciembre de 1994, de los Registros de valores diarios con series completas correspondientes a los datos de insolación (Horas de sol despejado), en horas y décimas, nubosidades etc., así como otros datos referentes a temperaturas y datos climatológicos.

Esta información fue muy importante ya que gracias a ella y a la que se disponía, facilitada por los servicios médicos del Balneario, referente a los días que habían permanecido los pacientes de cada turno en el balneario, se pudo averiguar el número máximo de radiaciones solares que pudieron percibir, estableciendo correspondencias con los resultados obtenidos en el laboratorio (Tabla 3.6.I).

Al tener en cuenta estos datos meteorológicos y tras consultar con los servicios médicos balnearios, se estableció que los pacientes, independientemente de los turnos, tenían similares hábitos diarios en relación al número de horas de exposición a radiaciones solares en sus horas de paseo, descanso y otros.

Clasificación de los pacientes según el número máximo de radiaciones solares que pudieron percibir:

<u>GRUPOS</u>	<u>FECHAS</u>	<u>HORAS DE SOL</u>	<u>CASOS</u>	<u>H---M</u>
Grupo 0 .	(26-10 al 9-11-94)	(70 horas de sol).....	36 casos	(24+12)
Grupo 1 .	(15 al 29-9-94)	(113 horas de sol).....	19 casos	(7+12)
Grupo 2 .	(4 al 18-7-94)	(162 horas de sol).....	55 casos	(24+31)
(n=110)				

Tabla 3.6.I

3.7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

Todos los valores obtenidos se expresaron como Media \pm Error Standard de la Media (EEM), añadiendo la desviación típica (σ). Los valores de TBARS se expresaron como Malondialdehído [MDA] nM/ml.

Inicialmente se pensó realizar un estudio con dos grupos de pacientes bien diferenciados, el primero que recibiera tratamiento crenoterápico y el segundo no. Sin embargo esta opción, en el sector balneario, es muy difícil de realizar, por no decir imposible, sobre todo con una población de la tercera edad, beneficiaria del Programa de Termalismo del INSERSO, ya que previamente a serle adjudicada la plaza y la subvención, deben presentar un certificado médico que acredite la necesidad de recibir tratamiento crenoterápico. Son pensionistas, la mayoría mayores de 65 años, que por lo general, al ir uno de los componentes del matrimonio al balneario, el cónyuge también acude, siendo receptores ambos, del tratamiento termal. En algunas ocasiones, las mínimas, acuden acompañados de familiares más jóvenes (sobrinos, primos etc.), casi nunca niños, adolescentes y personas en edad laboral, en consecuencia conseguir un Grupo de Control, coincidente con los acompañantes, que permanezca en el balneario pero que no reciba tratamiento es muy difícil. Incluso en un hipotético caso que pudiera existir esta potencial población control, conseguir su paso por la consulta médica y realizarles controles y pruebas sería prácticamente imposible.

De todas formas, las condiciones en las cuales se desarrolló el estudio fueron muy favorecedoras, pues se dispuso de varios grupos de personas de ambos sexos, durante 15 días seguidos, recibiendo el mismo tratamiento y realizando los mismos hábitos, tanto dietéticos como de comportamiento, con unas condiciones difícilmente posible de conseguir en otros lugares.

Se ha realizado **un diseño de muestras apareadas dependientes**, en las que los mismos individuos son analizados antes y después de realizar el tratamiento, ganando de esta forma potencia el estudio y reduciendo, por otro lado el número

de pacientes necesarios. Se consiguió así un diseño experimentalmente planificado para verificar la eficacia del tratamiento en los pacientes, tratados y seguidos durante igual período de tiempo a través de la comparación de los resultados obtenidos. En consecuencia, el efecto observado (aumentando o disminuyendo la producción de TBARS) se debe sólo al tratamiento crenoterápico recibido y a los factores ambientales coadyuvantes y no a ninguna otra causa.

Se trató estadísticamente de forma diferenciada al grupo de hombres, al de mujeres y al de hombres más mujeres, aumentando en este último caso la potencia del estudio, al aumentar los grados de libertad, al tratar conjuntamente los dos sexos, consiguiendo de esta forma disminuir su dispersión.

Al tener muestras apareadas dependientes, se tiene la ventaja de que los dos grupos CONT (datos de la población a su llegada al balneario) y POST (datos de la población en el día 14º de su estancia en el balneario) de pacientes al ser los mismos, las discrepancias en edades, sexo etc. no pueden producirse. De esta forma los datos que se obtuvieron vinieron por parejas (antes y después del tratamiento) por lo que se encontraban relacionados entre sí. La única diferencia entre ambos fue el tratamiento ("CONT" no lo recibió y "POST" sí) por lo que la significación, en caso de producirse, se debería exclusivamente al tratamiento y a los factores ambientales en que se desarrolló.

CONT y POST eran variables independientes y DIFE dependiente (la diferencia entre Cont y Post, o Efecto Terapéutico ET o crenoterápico, producido en el balneario. Igualmente se analizaron los resultados mediante Regresión Lineal y Regresión Lineal Múltiple.

El apareamiento que se realizó fue **artificial (muestras apareadas artificiales)**, al aparear los datos de la muestra por su pertenencia a un mismo "bloque artificial" (hombres, mujeres, cinco grupos de edades, tres grupos de posibles cantidades de radiaciones UV solares recibidas, fumadores o no, hipertensos o normotensos etc.)

Con el apareamiento se ha intentado eliminar otras posibles fuentes de variabilidad biológica mediante la homogeneidad de los grupos comparados con respecto a variables o características influyentes en la concentración de Malóndialdehído en orina.

Los pacientes de forma sucesiva han sido analizados, previamente y después de recibir el tratamiento crenoterápico (tras 14 días). Las características de control, concurrencia en el tiempo y aleatorización fueron respetadas. Esta última característica se hizo por bloques, según sexos, para intentar obtener igual número de hombres y mujeres, equilibrando los tamaños finales.

Las muestras eran de igual tamaño y además los mismos individuos considerados antes y después del tratamiento, por lo que se cumplía la Homogeneidad de dos medias con datos apareados. La muestra con la que se realizó este estudio presentaba una distribución normal. Se realizó un análisis estadístico de los datos para demostrar la asociación o correlación entre las diferentes variables estudiadas. Al cumplir las pruebas de normalidad estaba incluido en los límites de una campana de Gauss.

Los valores medidos (CONT y POST) estaban relacionados, pues cada individuo presentaba uno y otro después del tratamiento, de tal forma que las dos muestras podían considerarse como una sola, tomando en vez de la serie doble de valores, una única serie de incrementos (DIFE), es decir la serie de diferencias positivas o negativas, entre los datos de cada paciente antes y después del tratamiento. Así se simplifica el estudio y esta nueva y única serie tendría su propia media y desviación típica.

El estudio no se pudo hacer ni a doble, ni a triple ciego, ya que tanto el paciente como el médico, como el comité evaluador del estudio sabían que se iba a realizar éste. No podía existir el efecto placebo pues es difícil de hacer pensar lo

contrario al paciente y además éticamente era impensable no dar el tratamiento a un paciente que vino a recibirlo.

Se dio una explicación detallada a los pacientes del tratamiento y pruebas que se les iban a realizar , también se les informó que los investigadores no sabrían a quién correspondía cada prueba, para desconocer en todo caso su identidad, asignándoles números rojos a las mujeres y negros a los hombres, teniendo sólo datos de su Historia Clínica no nominativa.

Para comprobar la comparación entre las variables, independientes y apareadas, se procedió, en primer lugar, a comparar las varianzas mediante la prueba de Snedecor para comprobar si existe diferencias o no, y en base al resultado obtenido aplicar la t de Student para datos apareados con la correspondiente corrección de Welch, cuando las varianzas no eran homogéneas, considerando diferencia estadísticamente significativa (d.e.s) ($p < 0,05$). Este procedimiento es importante pues la comparación de dos muestras varía si las varianzas de éstas son iguales o distintas, llegando a existir d.e.s. o no.

Ocasionalmente se utilizó el Método de Wilcoxon, Kruskal-Wallis y Bonferroni para comparar más de dos medias, así como la Regresión Lineal Múltiple.

Al final del estudio se comprobó el peso de todas las variables (diabetes, tabaco etc.) sobre el resultado final del tratamiento, para ver si coadyuvaban o no, de tal forma que tras realizar los modelos simples (variable a variable), se hizo el modelo múltiple en el cual fueron incluidas las variables que salieron estadísticamente significativas en los modelos simples y se fueron quitando una a una mediante el método "Step Wise" de atrás adelante.

El programa informático utilizado para comprobar el peso de cada variable en el estudio permitió realizar cuatro niveles de exigencia diferentes. Se hizo un análisis independiente por sexos y posteriormente tratando conjuntamente hombres y mujeres.

Los resultados obtenidos demostraron que las variables cuantitativas que más influyeron en los resultados del estudio fueron las radiaciones solares percibidas, (SOL), los niveles de MDA que presentaban los pacientes a la llegada al Balneario (CONT), y después del tratamiento (POST), la Tensión Arterial (TA), así como la vía del tratamiento crenoterápico recibido (entre las variables cualitativas), no influyendo ni la edad de los pacientes ni las otras variables.

4.- RESULTADOS

4.1.- EFECTO CRENOTERÁPICO EN LA EXCRECIÓN URINARIA DE MDA

La excreción urinaria media de TBARS (eliminación urinaria de MDA) en hombres y mujeres, tratados conjuntamente fue de 0.418 ± 0.025 nM/ml a su llegada al Balneario (CONT) y de 0.333 ± 0.02 a los 14 días de tratamiento (POST), siendo la diferencia estadísticamente significativa (d.e.s.)($p<0.01$). El Efecto Terapéutico (E.T.)(CONT-POST) fue menos marcado en mujeres que en hombres (Tabla 4.1.1)(Figuras 4.1.1 y 4.1.2).

Los resultados obtenidos después del tratamiento demuestran que existe una diferencia estadísticamente significativa (d.e.s.) ($p<0.01$) en todos los grupos (hombres, mujeres y hombres + mujeres tratados conjuntamente), lo que **confirma la eficacia del tratamiento**.

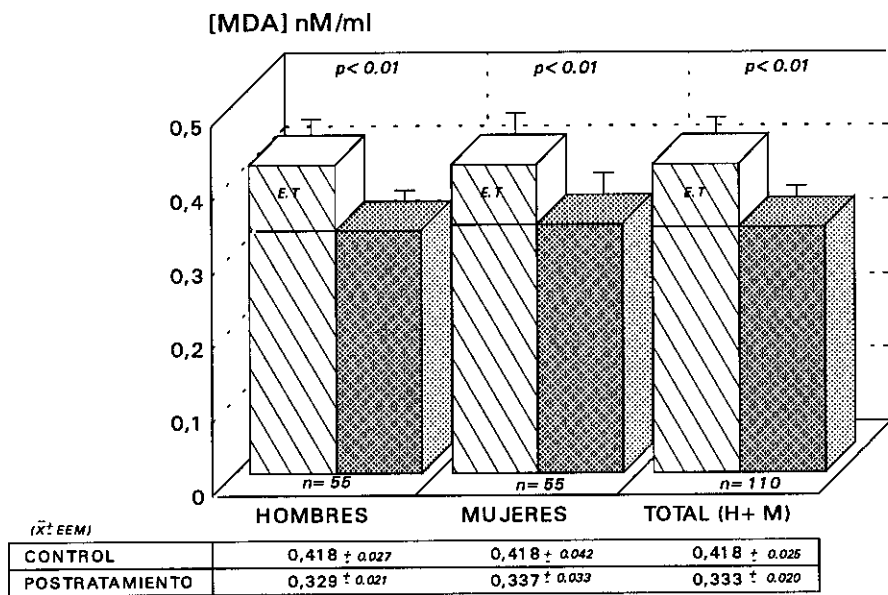
El Efecto terapéutico es independiente del sexo, ya que no existe d.e.s. entre los E.T obtenidos en hombres y mujeres, como se puede comprobar en la Figura 4.1.2.

CONTROL/POSTRATAMIENTO	TOTAL(H+M) (n=110)	HOMBRES (n=55)	MUJERES (n=55)
Control			
Media \pm EEM	0.418 ± 0.025	0.418 ± 0.027	0.418 ± 0.042
(σ)	0.262	0.205	0.310
Postratamiento			
Media \pm EEM	0.333 ± 0.02	0.329 ± 0.021	0.337 ± 0.033
(σ)	0.207	0.160	0.246
Efecto Terapéutico (E.T)			
Media \pm EEM	0.085 ± 0.0188	0.089 ± 0.0294	0.081 ± 0.0238
(σ)	0.198	0.218	0.177
Significación Estadística (Cont/Post)	$p<0.01$	$p<0.01$	$p<0.01$

Tabla 4.1.1

El análisis por regresión lineal muestra que tanto en hombres como en mujeres, aparece una diferencia positiva del E.T. con los valores de excreción urinaria de MDA a la llegada al Balneario. Es decir, **la producción basal de TBARS condiciona el E.T.** (Figuras 4.1.3)

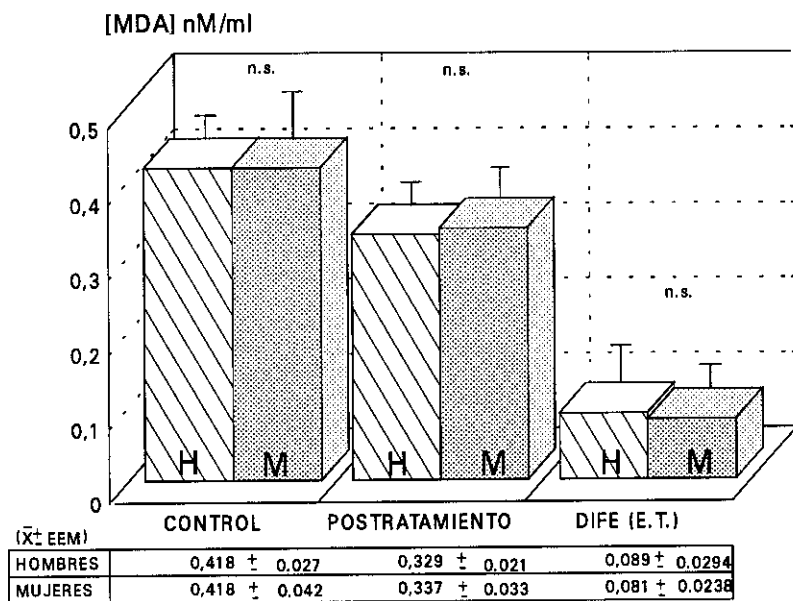
[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO
Hombres + Mujeres (n= 110)



E.T.= Efecto Terapéutico

Figura 4.1.1 A.H.T.

[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO
Hombres + Mujeres (n= 110)



E.T. = Efecto Terapéutico
n.s. = Estadísticamente no significativo

Figura 4.1.2 A.H.T.

A su llegada al Balneario (Cont), no existía d.e.s. entre el grupo de hombres y el grupo de mujeres al analizar su producción de TBARS (niveles de eliminación urinaria de MDA), siendo prácticamente los mismos. Al acabar el tratamiento crenoteráico (Post), en ambos sexos se produce una disminución de la concentración urinaria de MDA con una d.e.s. ($p < 0.01$) de los niveles que tenían antes del tratamiento, pero al comparar nuevamente los niveles de concentración de MDA, entre los dos grupos, se observa que continúan siendo similares, sin existir d.e.s.

Conclusión: 1º.- El tratamiento crenoterápico disminuye la excreción urinaria de TBARS (eliminación urinaria de MDA) en hombres, en mujeres y hombres más mujeres analizados conjuntamente ($p < 0.01$), por lo que se deduce que el Efecto Tera-péutico es independiente del sexo.

2º.- La producción basal de TBARS condiciona el E.T.

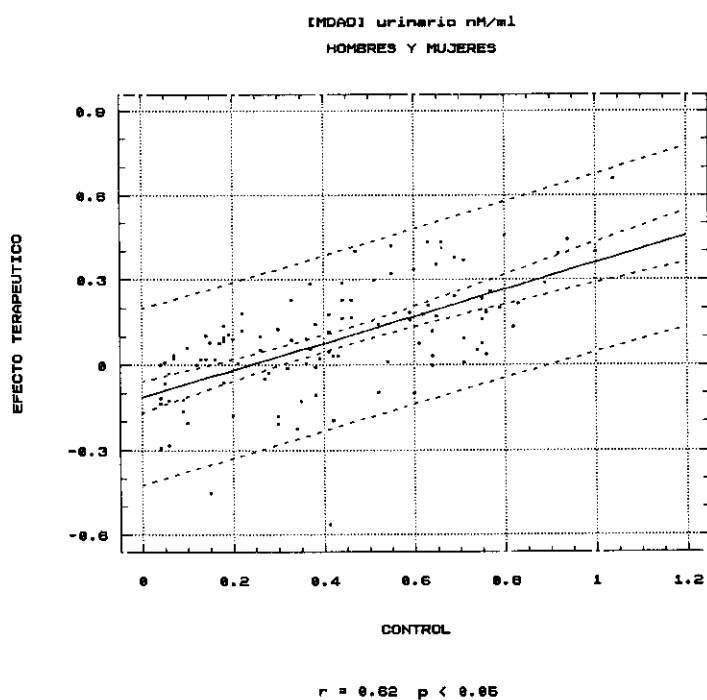
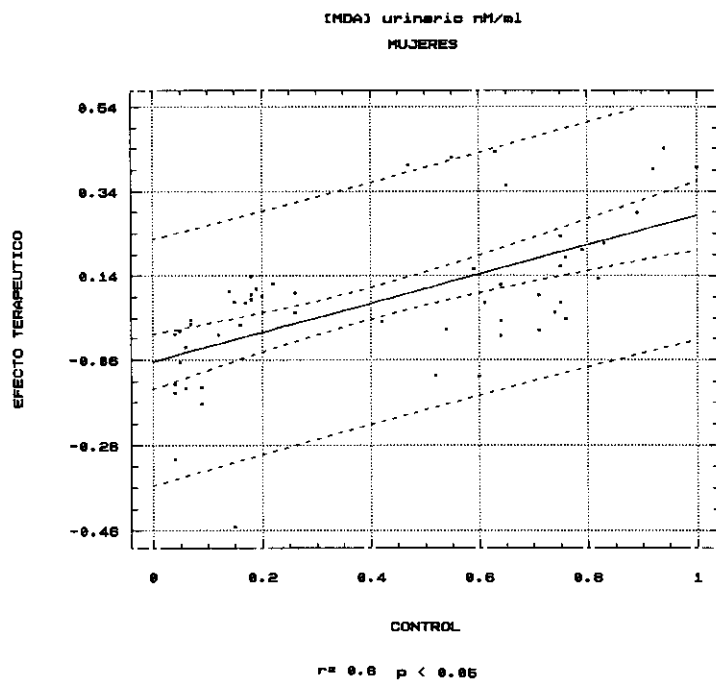
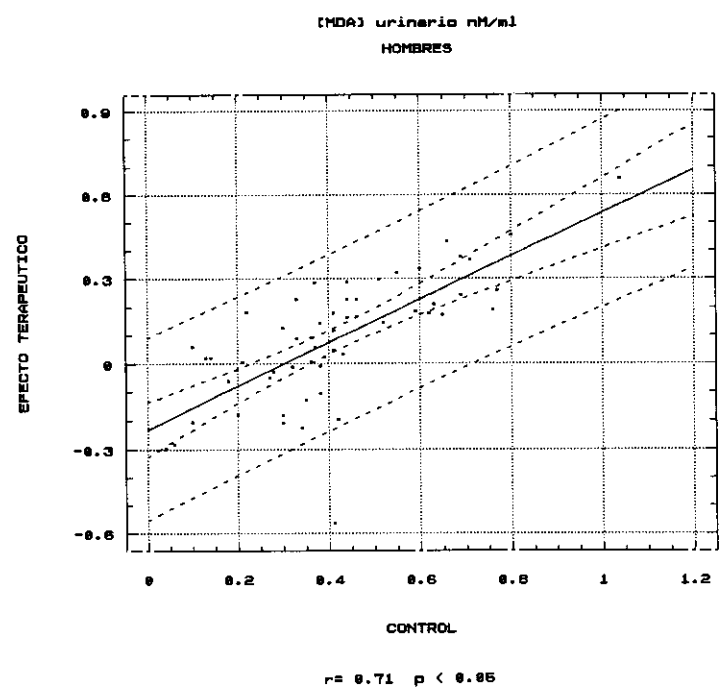


FIGURA 4.1.3

4.2.- TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO Y TENSION ARTERIAL:

4.2.1.- TENSION ARTERIAL

Se analizó el comportamiento de la Tensión Arterial (TA) en la población estudiada, observando la posible modificación de la variable TA en relación con los niveles de concentración de MDA, la vía de administración del tratamiento crenoterápico y los Grupos de edad, así como la Tensión Arterial Sistólica (TAS) y Tensión Arterial Diastólica (TAD) antes y después del tratamiento crenoterápico.

Del total de la muestra (n=110), había 61 hipertensos (27 hombres y 34 mujeres), de los cuales 4 (2 hombres y 2 mujeres) además eran diabéticos. El número de normotensos era de 49. De los 61 pacientes hipertensos, 42 de ellos (16 hombres y 26 mujeres) estaban tratados farmacológicamente y 19 (11 hombres y 8 mujeres) no. (Esquema 4.2.1).

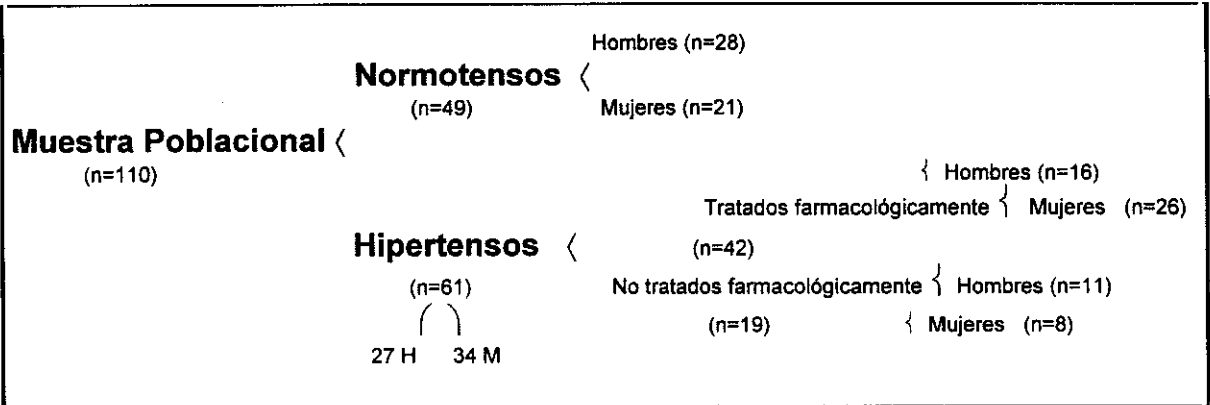
El tratamiento farmacológico con el que estaban tratados, consistía en alguno de los siguiente tipos de fármacos: Diuréticos, β -Bloqueantes, IECAS, Antagonistas del Calcio y Bloqueantes- α y/o combinación de alguno de ellos.

A todos los pacientes se les registró la TA, aproximadamente, entre las 12 y las 24 horas de haber llegado al Balneario, tras un período de relajación y reposo previo a la consulta, para evitar incrementos que pudieran producirse, al tomar la TA nada más llegar, por las influencias del propio viaje y traslado desde sus puntos de origen, reciente instalación y alojamiento en los hoteles del Balneario, o por el llamado "efecto bata blanca" etc.

En relación con la segunda medición de la TA (Postratamiento), se hizo tras catorce días de recibir el tratamiento crenoterápico, después de 12 horas, como mínimo, de haber recibido la última aplicación terapéutica.

A efectos prácticos de agrupamiento, se clasificó a los pacientes en los subgrupos⁸⁴:

- 1.- Normotensos
- 2.- Hipertensos tratados farmacológicamente
- 3.- Hipertensos no tratados farmacológicamente



Esquema 4.2.1

4.2.2.- TENSION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA (TAS/TAD):

Estudiando globalmente hombres + mujeres, se pudo observar una disminucion de la TAS de 8.8 mm.Hg. (7%), entre el Control a su llegada al Balneario y despues de los 14 dias de tratamiento (Tabla 4.2.I).

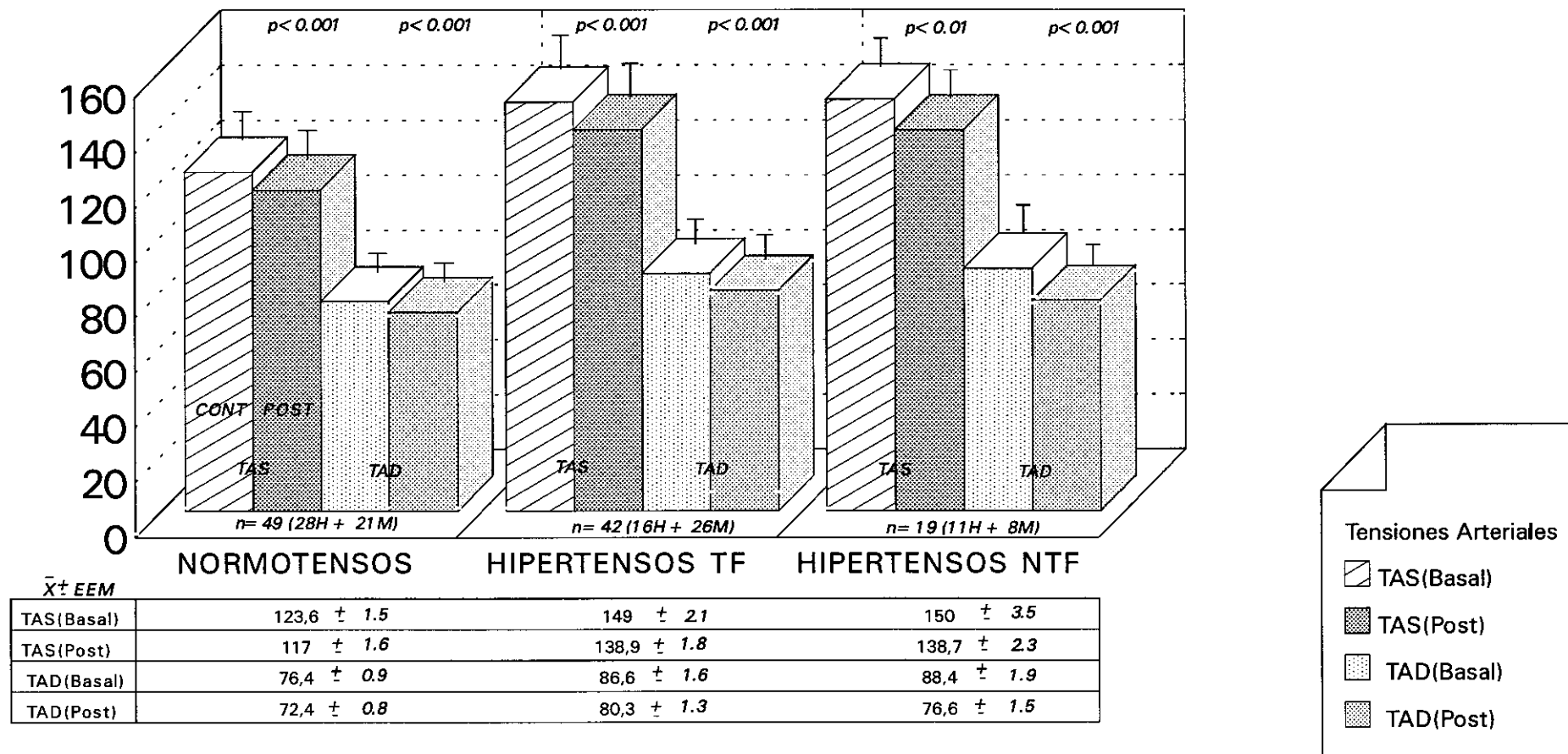
La media de la TAD disminuyó en 6.2 mmHg. (7,9%). Es decir, tanto la TAS como la TAD bajaron más de un 7%, superando en más de 5 mmHg. (6.5%), las disminuciones que se obtienen en las consultas médicas mediante el reposo y relajación del paciente previa a una nueva medición de su TA.

110 Pacientes	TAS	TAD
BASAL		
Media ± EEM	137.9 ± 1.7	82.4 ± 0.95
σ	18.06	10.04
POST TRATAMIENTO		
Media ± EEM	129.1 ± 1.49	76.2 ± 0.74
σ	15.66	7.78
Diferencia	8.8 (7%)	6.2 (7.9%)
Significación Estadística	p<0.001	p<0.001
Rangos:	190-100	100-60

Tabla 4.2.I

TAS y TAD ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO EN NORMOTENSOS HIPERTENSOS TRATADOS FARMACOLOGICAMENTE e HIPERTENSOS NTF

TENSION ARTERIAL



TF = Tratados Farmacológicamente

NTF = No Tratados Farmacológicamente

Figura 4.2.1 A.H.T.

4.2.3.- NORMOTENSOS E HIPERTENSOS:

4.2.3.1.- TAS y TAD ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO EN NORMOTENSOS, HIPERTENSOS TF E HIPERTENSOS NTF

La TAS/TAD tras el tratamiento crenoterápico, descendió en 7 y 4 mmHg, respectivamente en los pacientes normotensos, llegando a ser el descenso de 10/6.5 mmHg en pacientes hipertensos tratados farmacológicamente (TF) y de 11/12 mmHg en pacientes hipertensos no tratados farmacológicamente (NTF), obteniendo d.e.s. expresadas en la Tabla 4.2.II y Figura 4.2.2, así como descensos porcentuales entre 5.3 y 13.3%.

Se compararon el grupo de pacientes normotensos e hipertensos, primero globalmente (hombres + mujeres) y después por sexos independientemente.

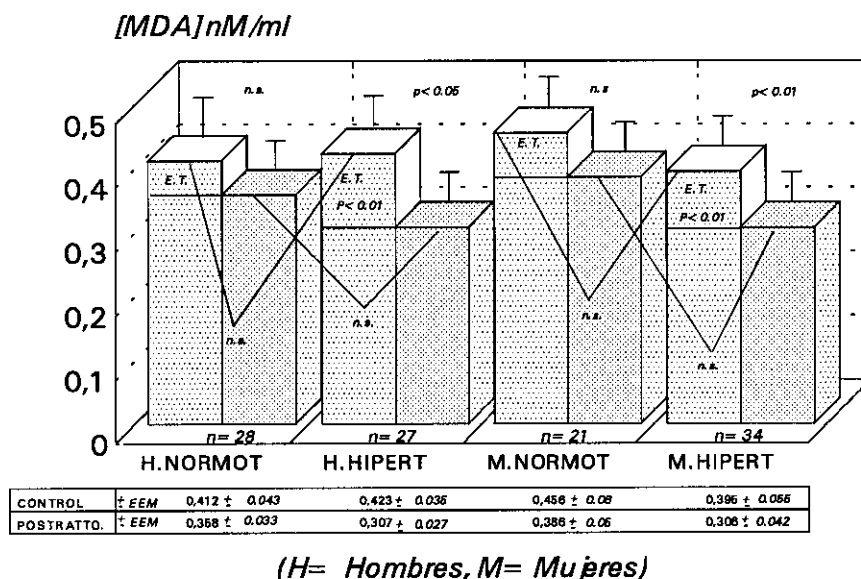
En Hipertensos, se observó un descenso mayor de la TA, con d.e.s.($p<0.001$) tratando globalmente a hombres con mujeres (Tabla 4.2.III)(Figura 4.2.1), que pasó a ser de $p<0.05$ (TAS) y $p<0.01$ (TAD) en el grupo de los hombres (Tabla 4.2.IV) y de $p<0.001$ (TAS) y $p<0.01$ (TAD) en el grupo de las mujeres (Tabla 4.2.V).

Diferencias que son aún más manifiestas observando los resultados obtenidos por sexos, donde se puede observar que el grupo de hipertensos presenta una mayor d.e.s. en mujeres ($p<0.001$) frente a los hombres ($p<0.05$) en TAS, e igual d.e.s. en TAD ($P<0.01$) (Tablas 4.2.IV y V).

Observando todo el estudio en su conjunto, se percibe que los mejores resultados de disminución de la TA tras el tratamiento crenoterápico, se producen en mujeres hipertensas, con porcentajes de disminución entre 8.5% (TAS) y 10.2% (TAD).

Los normotensos también disminuyen su TA, en el grupo de Hombres + Mujeres, produciéndose una d.e.s. en la disminución de la TA ($p<0.001$)(Figura 4.2.1). Descensos que siguen siendo e.s. en hombres ($p<0.05$) para TAS y TAD y en mujeres ($p<0.05$) en TAD. (Tablas 4.2 III, IV y V) (Figura 4.2.2).

**[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO
EN HIPERTENSOS Y NORMOTENSOS CLASIFICADOS POR SEXOS (n= 110)**

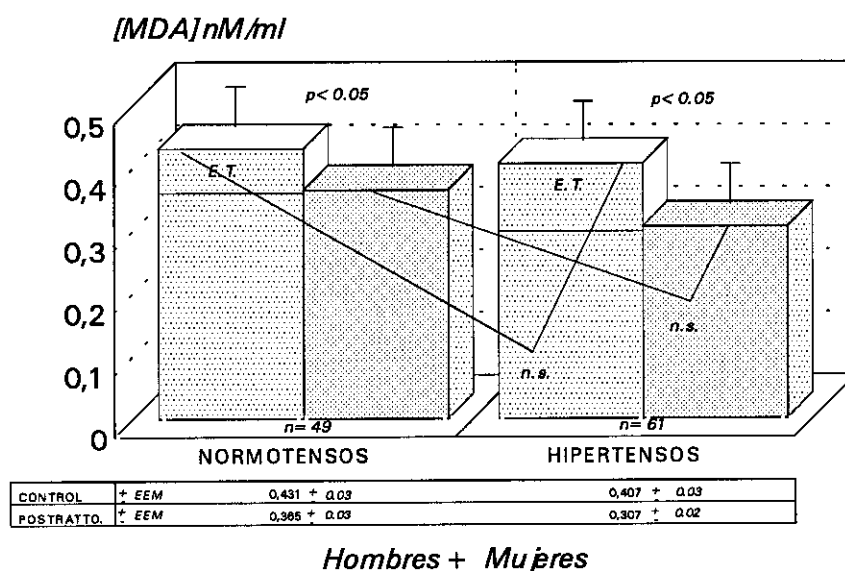


E.T. = Efecto Terapéutico
n.s. = Estadísticamente no significativo

Medición [MDA] nM/ml
 CONTROL
 POSTRATTO.

Figura 4.2.2 A.H.T.

**[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO
EN NORMOTENSOS E HIPERTENSOS (n= 110)**



E.T = Efecto Terapéutico
n.s.= Estadísticamente no significativo

Medición [MDA] nM/ml
 CONTROL
 POSTRATTO.

Figura 4.2.3 A.H.T.

TAS/TAD Media ± EEM mm Hg (n=110)	Normotensos (n=49)	Hipertensos TF (n=42)	Hipertensos NTF (n=19)
Antes del Tto.	124/76.4 ± 1.5/0.9	149/86.5 ± 2.1/1.6	150/88.5 ± 3.5/1.9
Después del Tto.	116/72.4 ± 1.6/0.8	139/80 ± 1.8/1.3	139/76.5 ± 2.3/1.5
≠	7/4	10/6.5	11/12
% que ↓	5.7% - 5.3%	6.7% - 7.4%	7.5% - 13.3%
Signific. Estad. (TAS)	p<0.001	p<0.001	p<0.01
Signific. Estad. (TAD)	p<0.001	p<0.001	p<0.001

Tabla 4.2.II

4.2.3.a.- HOMBRES + MUJERES

TAS/TAD Media ± EEM mm Hg (n=110)	Normotensos (n=49)	Hipertensos (n=61)
Antes del Tto.	123/76 ± 1.5/0.9	149/87 ± 1.8/1.2
Después del Tto.	116/72 ± 1.6/0.8	139/79 ± 1.4/1
≠	7/4	10/8
% que ↓	5.7% - 5.3%	6.7% - 9.2%
Significación Estad. (TAS)	p<0.001	p<0.001
Significación Estad. (TAD)	p<0.001	p<0.001

Tabla 4.2.III

4.2.3.b.- HOMBRES:

TAS/TAD Media ± EEM mm Hg (n=55)	Normotensos (n=28)	Hipertensos (n=27)
Antes del Tto.	124/77 ± 1.7/1.3	145/86 ± 2.5/1.8
Después del Tto.	117/73 ± 2.1/1.2	137/79 ± 1.9/1.4
≠	7/4	8/7
% que ↓	5.6% - 5.2%	5.5% - 8.1%
Significación Estad. (TAS)	p<0.05	p<0.05
Significación Estad. (TAD)	p<0.05	p<0.01

Tabla 4.2.IV

4.2.3.c.- MUJERES:

TAS/TAD Media ± EEM mm Hg (n=55)	Normotensos (n=21)	Hipertensos (n=34)
Antes del Tto.	123/76 ± 2.6/1.3	153/88 ± 2.4/1.7
Después del Tto.	117/71 ± 2.6/1	140/79 ± 2/1.4
≠	6/5	13/9
% que ↓	4.9% - 6.6%	8.5% - 10.2%
Significación Estad. (TAS)	n.s	p<0.001
Significación Estad. (TAD)	p<0.05	p<0.01

Tabla 4.2.V

4.2.4.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y CONCENTRACIÓN DE MDA ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO:

4.2.4.a.- HOMBRES + MUJERES

El E.T. observado en los hipertensos, presentó una d.e.s. ($p<0.01$) en los tres grupos estudiados (hombres, mujeres y hombres + mujeres). Por otra parte entre los normotensos solo apareció una d.e.s ($p<0.05$) en el grupo de hombres + mujeres, no siendo significativo en hombres, ni en mujeres tratados independientemente. (Tabla 4.2.VI, VII y VIII) (Figura 4.2.3).

En el grupo de hombres + mujeres tratados conjuntamente, existe una d.e.s. en la disminución de la producción de MDA, debido al E.T. crenoterápico (Tabla 4.2.VI), tanto en normotensos ($p<0.05$) como en hipertensos ($p<0.01$). Sin embargo este efecto desglosado por sexos no fue significativo en pacientes normotensos y sí en hipertensos, tanto en hombres como en mujeres (Tablas 4.2 VII y VIII) (Figura 4.2.3).

No existe d.e.s. entre la producción urinaria de TBARS a la llegada al Balneario (Cont) entre pacientes normotensos e hipertensos, así como tampoco a la salida (Postratamiento). Es decir, la TA no condiciona la producción de TBARS.

El Análisis por Regresión Lineal, muestra una ausencia de correlación entre el E.T. de disminución de TBARS y la disminución de TAS y TAD, tanto en hombres como en mujeres, o analizados ambos conjuntamente, como un sólo grupo.

Hombres + Mujeres (n=110)	Normotensos (n=49)	Hipertensos (n=61)
Control:		
Media \pm EEM	0.431 \pm 0.0364	0.407 \pm 0.0345
σ	0.255	0.269
Postratamiento:		
Media \pm EEM	0.365 \pm 0.0296	0.307 \pm 0.0261
σ	0.207	0.204
Significación Estadística	$p<0.05$	$p<0.01$

Tabla 4.2.VI

4.2.4.b.- HOMBRES

Hombres (n=55)	Normotensos (n=28)	Hipertensos (n=27)
Control:		
Media \pm EEM	0.412 \pm 0.0429	0.423 \pm 0.0352
σ	0.227	0.183
Postratamiento:		
Media \pm EEM	0.350 \pm 0.0332	0.307 \pm 0.0273
σ	0.176	0.142
Significación Estadística	n.s	p<0.01

Tabla 4.2.VII

4.2.4.c.- MUJERES

Mujeres (n=55)	Normotensas (n=21)	Hipertensas (n=34)
Control:		
Media \pm EEM	0.456 \pm 0.0635	0.395 \pm 0.0555
σ	0.291	0.324
Postratamiento:		
Media \pm EEM	0.386 \pm 0.0538	0.306 \pm 0.0419
σ	0.247	0.244
Significación Estadística	n.s	p<0.01

Tabla 4.2.VIII

En resumen: El grupo de los pacientes hipertensos, tanto hombres como mujeres, es el que más se benefició del tratamiento crenoterápico en el Balneario:

1º.- Por disminuir sus TA, en:

- a.- Hombres + Mujeres conjuntamente: 10/8 mmHg, es decir disminuciones porcentuales de 7% (TAS) y 9.2% (TAD).
- b.- Hombres: 8/7 mm Hg, es decir disminuciones porcentuales de 5.5% (TAS) y 8.1% (TAD).
- c.- Mujeres: 13/9 mm Hg, es decir disminuciones porcentuales de 8.5% (TAS) y 10.2% (TAD).

2º.- Por disminuir más sus niveles urinarios de TBARS y en consecuencia, peroxidando menos su organismo.

La disminución de MDA es más marcada en hipertensos que en normotensos.

4.2.5- HIPERTENSIÓN ARTERIAL y GRUPOS DE EDADES

En relación a los cambios producidos según los grupos de edad, se mantuvo la clasificación realizada inicialmente en los tres grupos señalados:

- 1.- Normotensos
- 2.- Hipertensos tratados farmacológicamente
- 3.- Hipertensos no tratados farmacológicamente

La comparación de medias de TA antes y después del Tratamiento (Basal y Postratamiento) presenta una d.e.s. ($p < 0.001$), en los pacientes normotensos con edades comprendidas entre 66 y 75 años (TAS) y en los pacientes entre 66 a 70 años, siendo $p < 0.05$ en los pacientes de 71 a 75 años (TAD). Una situación similar ocurre con los hipertensos no tratados farmacológicamente (Tablas 4.2.IX, X y XI).

Sin embargo, en los hipertensos tratados farmacológicamente, el grupo de edad entre 61 y 65 años también obtuvo d.e.s. ($p < 0.01$), en la disminución de su TAS y TAD, produciéndose diferentes variaciones en la significación del resto de los grupos, como puede verse en la Tabla 4.2.X.

En el grupo de edad entre 61 y 65 años, no existe d.e.s. en normotensos y en hipertensos no tratados farmacológicamente, y sí en los tratados farmacológicamente, lo que induce a pensar que los fármacos hipotensores modulan la respuesta crenoterapéutica.

4.2.5.a.- NORMOTENSOS:

Normotensos[®] (n=49)(28H + 21M)	< de 60 años (E0) n=3	61-65 años (E1) n=10	66-70 años (E2) n=24	71-75 años (E3) n=8	>76 años (E4) n=4
TAS					
Basal ± EEM	120 ± 10	121.5 ± 3.3	122.9 ± 2.2	127.5 ± 3.4	127.5 ± 2.5
σ	17.3	10.5	10.9	9.6	5
Postratto ± EEM	116.6 ± 8.8	119 ± 3.1	115.8 ± 2.4	116.2 ± 5.1	120 ± 4.1
σ	15.3	9.9	11.76	15.57	8.1
Significación Estadística	n.s.	n.s.	p<0.001	p<0.001	n.s.
TAD					
Basal ± EEM	75 ± 7.6	75 ± 1.6	78.1 ± 1.4	74.4 ± 1.75	75 ± 2.9
σ	13.2	5.3	7	4.9	5.7
Postratto ± EEM	66.6 ± 3.3	74 ± 1.6	72.7 ± 1.3	71.9 ± 1.3	72.5 ± 2.5
σ	5.77	5.16	6.42	3.72	5
Significación Estadística	n.s.	n.s.	p<0.001	p<0.05	n.s.

Tabla 4.2.IX

4.2.5.b.- HIPERTENSOS TRATADOS FARMACOLÓGICAMENTE (TF)

Hipertensos TF (n=42)(16H + 26M)	< de 60 años (E0) n=1	61-65 años (E1) n=12	66-70 años (E2) n=15	71-75 años (E3) n=11	>76 años (E4) n=3
TAS					
Basal ± EEM	170 ±	152.5 ± 4.8	150 ± 3.5	140 ± 2.3	156.6 ± 3.3
σ		16.6	13.6	7.7	5.7
Postratto ± EEM	130 ±	141.6 ± 3	140.6 ± 3.3	133.6 ± 3.1	141.6 ± 8.3
σ		10.3	12.8	10.27	14.4
Significación Estadística	---	p<0.01	p<0.01	n.s.	n.s.
TAD					
Basal ± EEM	80 ±	89.6 ± 3.1	84.6 ± 3.3	85.9 ± 2	90 ± 0
σ		11	13	6.6	0
Postratto ± EEM	80 ±	80.8 ± 2.6	80.6 ± 2.6	80 ± 1.9	78.3 ± 1.6
σ		9	10.3	6.32	2.89
Significación Estadística	---	p<0.01	n.s.	p<0.01	p<0.05

Tabla 4.2.X

4.2.5.c.- HIPERTENSOS NO TRATADOS FARMACOLÓGICAMENTE (NTF)

Hipertensos NTF (n=19)(11H + 8M)	< de 60 años (E0) n=0	61-65 años (E1) n=4	66-70 años (E2) n=6	71-75 años (E3) n=6	>76 años (E4) n=3
TAS					
Basal ± EEM		147.5 ± 14.3	155 ± 4.3	146.6 ± 3.3	150 ± 10
σ		28.7	10.5	8.16	17.3
Postratto ± EEM		135 ± 2.89	141.6 ± 4	134.1 ± 3.7	146.6 ± 8.8
σ		5.77	9.83	9.17	15.3
Significación Estadística	---	n.s.	p<0.01	p<0.01	n.s.
TAD					
Basal ± EEM		85 ± 2.9	95 ± 2.2	83.3 ± 3.3	90 ± 5.7
σ		5.8	5.5	8.16	10
Postratto ± EEM		75 ± 2.9	78.3 ± 3	75.8 ± 2	76.6 ± 6.6
σ		5.8	7.5	5	11.5
Significación Estadística	---	n.s.	p<0.001	p<0.05	n.s.

Tabla 4.2.XI

4.2.6.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO RECIBIDO:

También se estudió la posible influencia de la vía de administración del tratamiento crenoterápico recibido. Como punto de partida, se observó un importante resultado, consistente en que los pacientes que recibieron tratamiento crenoterápico por vía tópica (Baños y/o peloides) tanto antes de comenzar el tratamiento, como después, presentaban unas medias de TAS y TAD sensiblemente inferiores a los pacientes que recibieron tratamiento por vía inhalatoria (que presentaban solo patologías del Aparato respiratorio o asociadas a patologías reumatológicas). Resultado que se mantuvo constante independientemente del sexo.

Las significaciones estadísticas obtenidas muestran que todos los pacientes tratados por vía tópica y también los pacientes normotensos tratados inhalatoriamente tuvieron una d.e.s. de la TAS, sin embargo los pacientes hipertensos tratados por vía inhalatoria no tuvieron cambios significativos de su TA (Tablas 4.2.XII, XIII y XIV).

Independientemente del sexo o de las patologías osteoarticulares o respiratorias que presenten los pacientes, o del tratamiento que recibieron, se produjo una importante disminución en las medias de sus TAS y TAD.

4.2.6.a.- NORMOTENSOS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO

Hombres + Mujeres (n=36)	TAS RANGO	TAD RANGO
TRATTO. TÓPICO		
Basal ± EEM	124.4 ± 1.7	77.5 ± 0.9
σ	10.2	5.6
Postratto ± EEM	118.6 ± 1.8	73.4 ± 0.9
σ	10.9	5.3
Significación Estadística	P<0.001	P<0.001
TRATTO. INHALATORIO		
Basal ± EEM	121.1± 3.2	73.4 ± 2.36
σ	11.6	8.5
Postratto ± EEM	112.3 ± 3.4	69.6 ± 1.6
σ	12.3	5.9
Significación Estadística	P<0.001	P<0.01

Tabla 4.2.XII

Los E.T. del tratamiento por vía inhalatoria vienen condicionados por la TA.

Al hacer una comparación de las medias de TAS entre los pacientes que recibieron tratamiento crenoterápico por vía tópica e inhalatoria a su llegada al Balneario se observó que se producía una d.e.s. ($p < 0.01$), por lo que se deduce que o bien los fármacos que tomaban o la patología/s que presentaban condicionaba previamente a recibir el tratamiento crenoterápico, una menor TA.

4.2.6.b.- HIPERTENSOS TRATADOS FARMACOLÓGICAMENTE Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO

Hombres + Mujeres (n=42)	TAS RANGO	TAD RANGO
TRATTO. TÓPICO		
Basal \pm EEM	150.2 \pm 2.3	87.8 \pm 1.6
σ	14.2	10.1
Postratto \pm EEM	140 \pm 3.1	78 \pm 3.7
σ	7	8.3
Significación Estadística	P<0.001	n.s.
TRATTO. INHALATORIO		
Basal \pm EEM	139.8 \pm 1.9	81.2 \pm 1.36
σ	11.7	8.3
Postratto \pm EEM	132 \pm 3.7	74 \pm 2.44
σ	8.3	5.4
Significación Estadística	n.s.	n.s.

Tabla 4.2.XIII

4.2.6.c.- HIPERTENSOS NO TRATADOS FARMACOLÓGICAMENTE Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO

Hombres + Mujeres (n=19)	TAS RANGO	TAD RANGO
TRATTO. TÓPICO		
Basal \pm EEM	154 \pm 3.2	88.6 \pm 2.36
σ	12.4	9.1
Postratto \pm EEM	139.6 \pm 2.8	76.3 \pm 1.85
σ	11	7.2
Significación Estadística	P<0.001	P<0.001
TRATTO. INHALATORIO		
Basal \pm EEM	135 \pm 8.6	87.5 \pm 2.5
σ	17.3	5
Postratto \pm EEM	135 \pm 2.9	77.5 \pm 2.5
σ	5.77	5
Significación Estadística	n.s.	n.s.

Tabla 4.2.XIV

Al comparar las medias de las TA al llegar al balneario (Controles antes del tratamiento) y como variable de control diferenciamos entre los pacientes que van a recibir tratamiento por vía inhalatoria y tratamiento por vía tópica, se obtienen d.e.s. globalmente tratados (hombres + mujeres), así como por sexos (Tablas 4.2.XII, 4.2.XIII y 4.2.XIV).

4.3.- TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO Y RADIACIONES SOLARES RECIBIDAS

4.3.1.- HOMBRES + MUJERES

La cantidad de radiaciones solares percibidas durante la estancia balnearia influyó en la eliminación urinaria de TBARS, tanto en hombres como en mujeres, tras los 14 días de tratamiento crenoterápico y en el Grupo Sol2 de mujeres antes de comenzar el tratamiento en el Balneario. La exposición a radiaciones solares del Grupo Sol2 (162 Horas de Sol), aumentó la eliminación de TBARS en relación a los otros grupos. Además la radiación solar se correlacionó positivamente con el E.T. en mujeres, pero no en hombres (Tabla 4.3.I y Figura 4.3.1).

Analizados estadísticamente hombres y mujeres conjuntamente (n=110), en los tres grupos se pudo observar que se produjo una disminución en la producción de TBARS, existiendo solo d.e.s ($p<0.01$) en el Grupo Sol2 (Tabla 4.3.I), es decir en aquellos pacientes que recibieron como máximo 162 horas de radiaciones solares en su estancia balnearia (Figura 4.3.1). Fue muy importante diferenciar los grupos por sexo, ya que los resultados obtenidos demostraron diferencias entre hombres y mujeres, dependiendo de los Grupos a que pertenecieran, al incluir la variable "sexo".

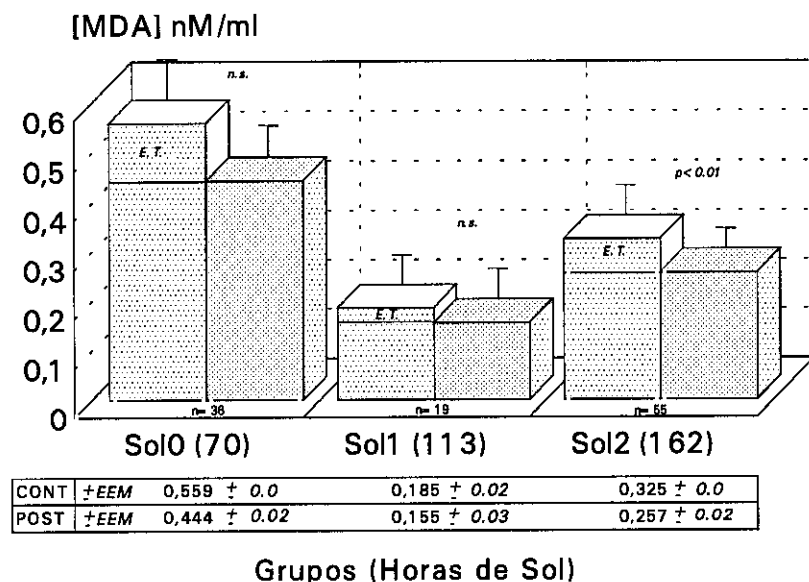
HOMBRES + MUJERES	Grupo Sol 0 (70 Horas) n=36	Grupo Sol1 (113 Horas) n=19	Grupo Sol2 (162 Horas) n=55
Control			
Media \pm EEM (σ)	0.325 \pm 0.0393 0.236	0.185 \pm 0.0286 0.125	0.559 \pm 0.0307 0.228
Postratamiento			
Media \pm EEM (σ)	0.257 \pm 0.0243 0.146	0.155 \pm 0.0336 0.146	0.444 \pm 0.0262 0.194
Significación Estadística	n.s.	n.s.	p<0.01
Media Edad	68.6	67.8	68.6

Tabla 4.3.I

Comparando la eliminación urinaria de la concentración de MDA obtenida en hombres y mujeres, según el número de máximas radiaciones solares percibidas, es curioso observar como siempre es más alta en hombres que en mujeres, tanto antes del tratamiento (Control), como después del mismo (Postratamiento), salvo en el Grupo Sol2, que posiblemente sea debido al mayor número de radiaciones solares que ambos sexos perciben antes de asistir al Balneario, por la estación del año en que se encuentran (verano). (Figuras 4.3.1 y 4.3.7).

Se ha observado que la concentración de MDA obtenida en los controles condiciona el Efecto Terapéutico.

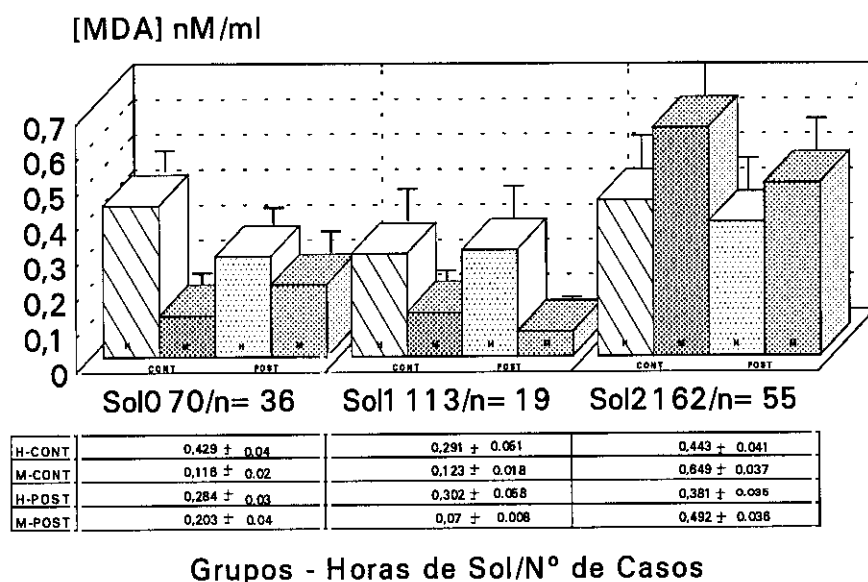
RADIACIONES SOLARES RECIBIDAS Y [MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO (Hombres + Mujeres)(n= 110)



E.T. = Efecto Terapéutico
 n.s. = Estadísticamente no significativo

Figura 4.3.1 A.H.T.

[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO Y POSIBLES RADIACIONES SOLARES PERCIBIDAS (Hombres + Mujeres)(n= 110)



Clasificados por el nº máximo de posibles Radiaciones solares percibidas

Figura 4.3.7 A.H.T.

4.3.2- HOMBRES

Los resultados obtenidos demuestran que en los hombres, el E.T. depende de las radiaciones solares recibidas, según la época del año que se trate, siendo diferente la producción de TBARS (Tabla 4.3.II).

El análisis estadístico realizado demuestra que la cantidad de radiaciones solares percibidas por el Grupo Sol 0 (70 HS), influye en la producción de TBARS, existiendo diferencia estadísticamente significativa (d.e.s.) entre la eliminación urinaria de MDA existente antes y después de recibir el tratamiento crenoterápico.

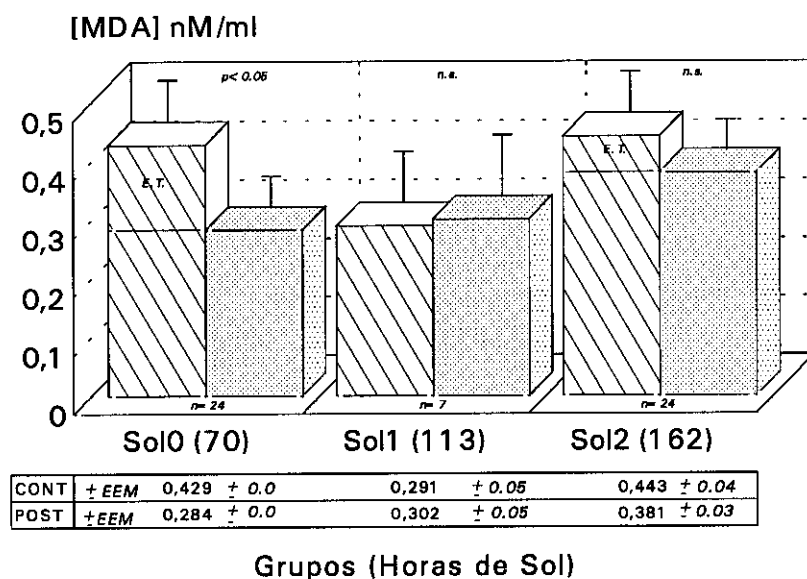
En vista de los resultados y de las significaciones estadísticas obtenidas (Tabla 4.3.II), solamente se obtuvo una d.e.s. ($p<0.05$) en el grupo que recibió tratamiento crenoterápico perteneciente a Sol 0, es decir que como máximo pudieron percibir 70 horas de radiaciones solares a lo largo de los 14 días de tratamiento.

A medida que los otros Grupos percibieron mayor número de radiaciones solares, la diferencia en las concentraciones de MDA antes y después del tratamiento iban siendo igual o no estadísticamente significativas. Es decir, que los mejores resultados (disminución en la concentración de MDA) se obtuvieron cuando los hombres recibieron pocas radiaciones solares (Figura 4.3.2).

HOMBRES (n=55)	Grupo Sol 0 (70 Horas) n=24	Grupo Sol1 (113 Horas) n=7	Grupo Sol2 (162 Horas) n=24
Control			
Media \pm EEM (σ)	0.429 \pm 0.0445 0.218	0.291 \pm 0.0513 0.136	0.443 \pm 0.0411 0.201
Postratamiento			
Media \pm EEM (σ)	0.284 \pm 0.0285 0.139	0.302 \pm 0.0578 0.153	0.381 \pm 0.0349 0.171
Significación Estadística	p<0.05	n.s.	n.s.
Media Edad	69.6	67.7	69.5

Tabla 4.3.II

RADIACIONES SOLARES RECIBIDAS Y [MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO. Hombres (n= 55)



Medición [MDA] nM/ml

CONT

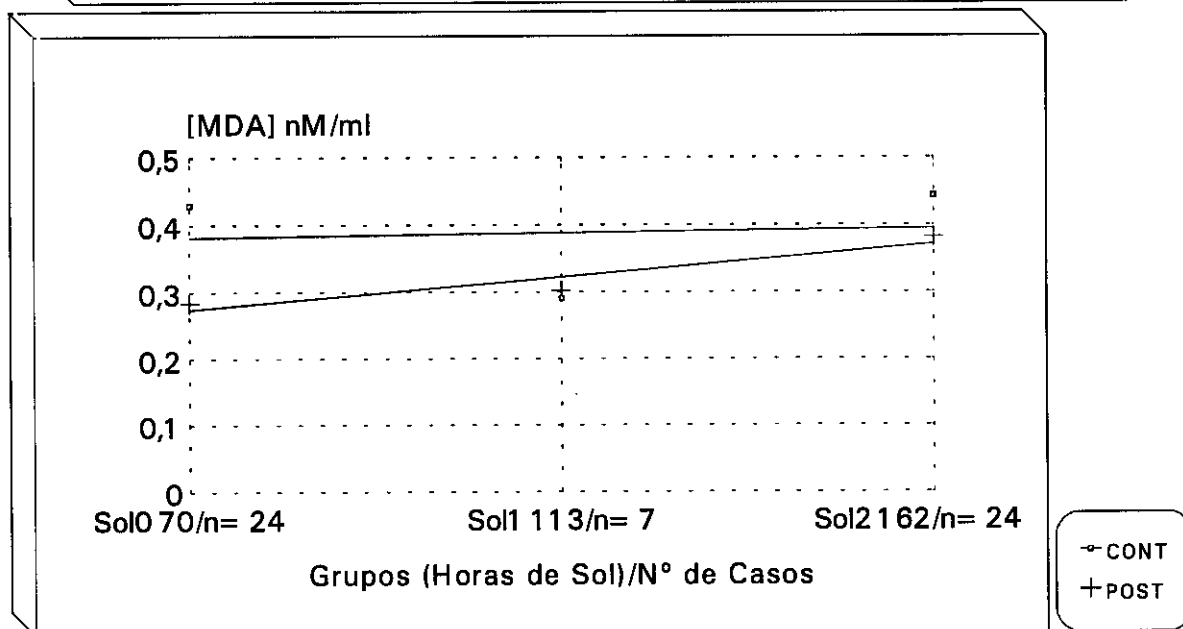
POST

E.T. = Efecto Terapéutico
n.s. = Estadísticamente no significativo

Figura 4.3.2 A.H.T.

RADIACIONES SOLARES RECIBIDAS Y [MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO

Hombres (n= 55)



Clasificados según el n° máximo de posibles radiaciones solares percibidas

Figura 4.3.3 A.H.T.

En los grupos Sol1 y Sol2, no existe relación entre radiaciones solares percibidas y producción de TBARS ($r=0.03$), no habiendo casi pendiente en la gráfica, al realizar una regresión lineal, siendo casi una línea plana (Figura 4.3.3).

4.3.3.- MUJERES

Existe una relación aparentemente significativa entre el E.T y las radiaciones solares recibidas, de tal forma que a mayor número de horas de sol recibidas, mayor E.T. (Tabla 4.3.III).

Las mujeres obtuvieron resultados con d.e.s. en los Grupos Sol1 y Sol2, con 113 y 162 horas de máximas radiaciones solares percibidas. Es decir que al contrario que los hombres, cuando aumentaban las radiaciones solares, aumentaba la significación estadística, disminuyendo la producción de TBARS (Tabla 4.3.III y Figura 4.3.4). El E.T aumentaba en relación con las horas de sol recibidas, dependiendo directamente de éstas e incrementándose cuanto más eran las horas de sol a las que estaban expuestos, existiendo d.e.s. en los Grupos Sol1 y Sol2.

MUJERES (n=55)	Grupo Sol 0 (70 Horas) n=12	Grupo Sol1 (113 Horas) n=12	Grupo Sol2 (162 Horas) n=31
Control			
Media ± EEM (σ)	0.116 ± 0.022 0.076	0.123 ± 0.0184 0.064	0.649 ± 0.0373 0.208
Postratamiento			
Media ± EEM (σ)	0.203 ± 0.0429 0.149	0.070 ± 0.0083 0.029	0.492 ± 0.036 0.2
Significación Estadística	n.s.	p<0.05	p<0.01
Media Edad	66.6	67.8	67.9

Tabla 4.3.III

Los resultados obtenidos en el Grupo Sol 0, de mujeres que recibieron un máximo de 70 horas de radiaciones solares, se comentan en la discusión (Capítulo 5.3) y en Resultados obtenidos en pacientes tratados con fármacos Diuréticos (Capítulo 4.6).

Por otra parte, se compararon las medias de los E.T entre los tres grupos existentes, (Sol 0, Sol1 y Sol2), pudiéndose observar que existía una d.e.s. (Tabla 4.3.IV), lo que quiere decir que, dependiendo de las horas de sol que se hayan recibido se obtendrán unos resultados diferentes, siendo estos mejores (mayor Efecto Terapéutico) (Figura 4.3.5).

MUJERES: Control/Postratamiento y Horas de Sol n=55	Grupo Sol 0 (70 Horas) n=12 y Grupo Sol 1 (113Horas) n=12	Grupo Sol 1 (113 Horas) n=12 y Grupo Sol 2 (162 Horas) n=31	Grupo Sol 0 (70 Horas) n=12 y Grupo Sol 2 (162Horas) n=31
Efecto Terapéutico (E.T.) (Dife): (Cont - Post)	p<0.05	p<0.01	p<0.001

Tabla 4.3.IV

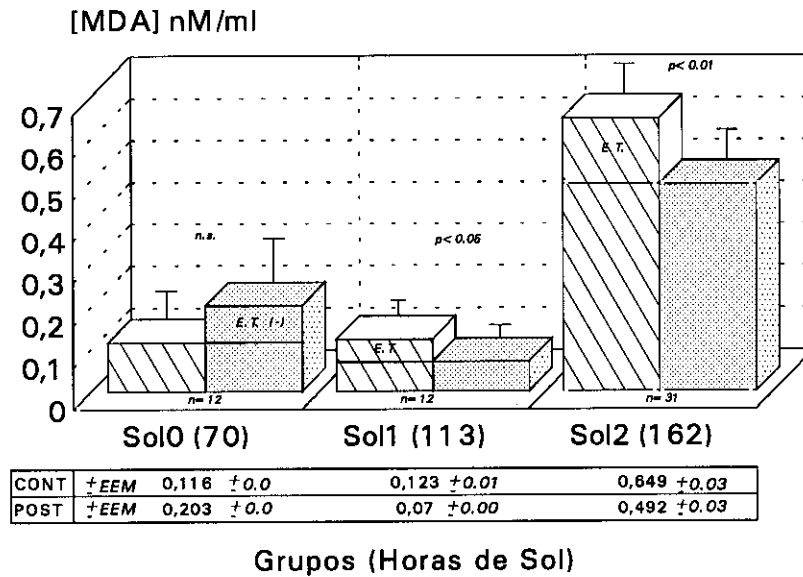
En relación con la Tensión Arterial (T.A) (Tabla 4.3.V), se observó que no existe una d.e.s. entre la TA de las mujeres a su llegada al Balneario y tras el tratamiento, según los grupos de máximas radiaciones solares percibidas (Sol 0, Sol1 y Sol2). Es decir las horas de sol recibidas no influyen sobre la TA.

MUJERES: Control y Postratamiento n=55	Grupo Sol 0 (70 Horas) n=12	Grupo Sol1 (113 Horas) n=12	Grupo Sol2 (162 Horas) n=31
Tensión Arterial al llegar al Balneario	n.s.	n.s.	n.s.

Tabla 4.3.V

Por último, se ha observado que existe una correlación en mujeres, sugeren- te que a mayor exposición a radiaciones solares, se produce un aumento en la pro- ducción de TBARS, con una agudización de la pendiente en la gráfica (Figuras 4.3.6 y 4.3.8). Esto se comprobó realizando una regresión lineal, en donde se obtu- vieron los resultados (r = 0.784) (p = 0.7)

RADIACIONES SOLARES RECIBIDAS Y [MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO. Mujeres (n= 55)



E.T. = Efecto Terapéutico
 n.s. = Estadísticamente no significativo

Figura 4.3.4 A.H.T.

RADIACIONES SOLARES RECIBIDAS Y EFECTO TERAPEUTICO OBTENIDO Mujeres (n= 55)

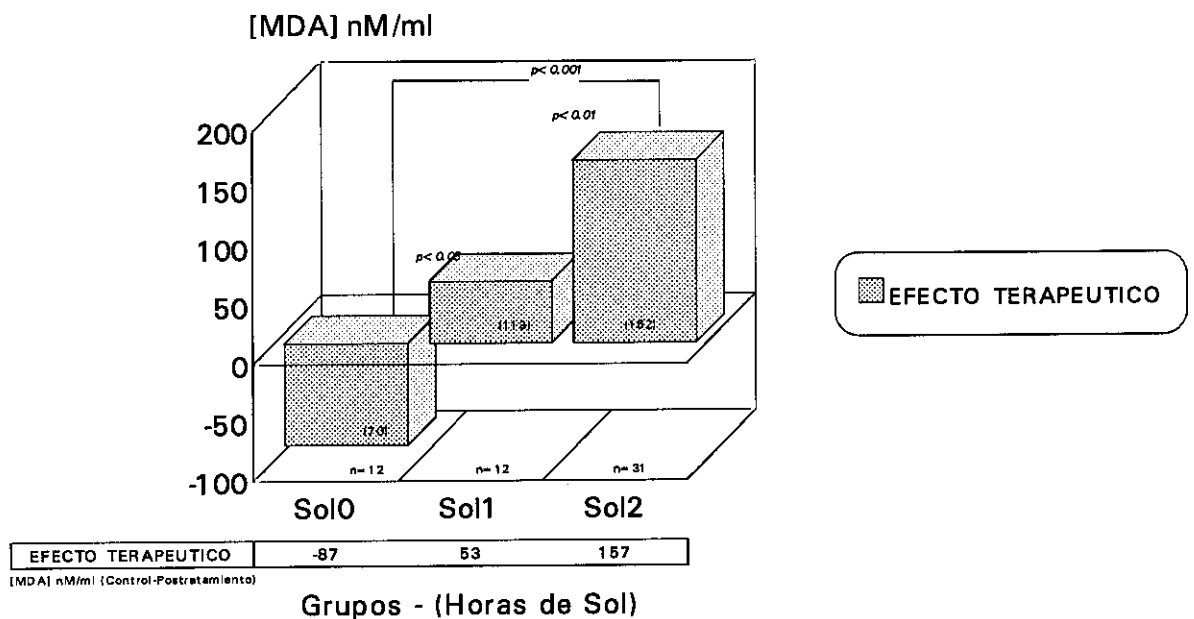
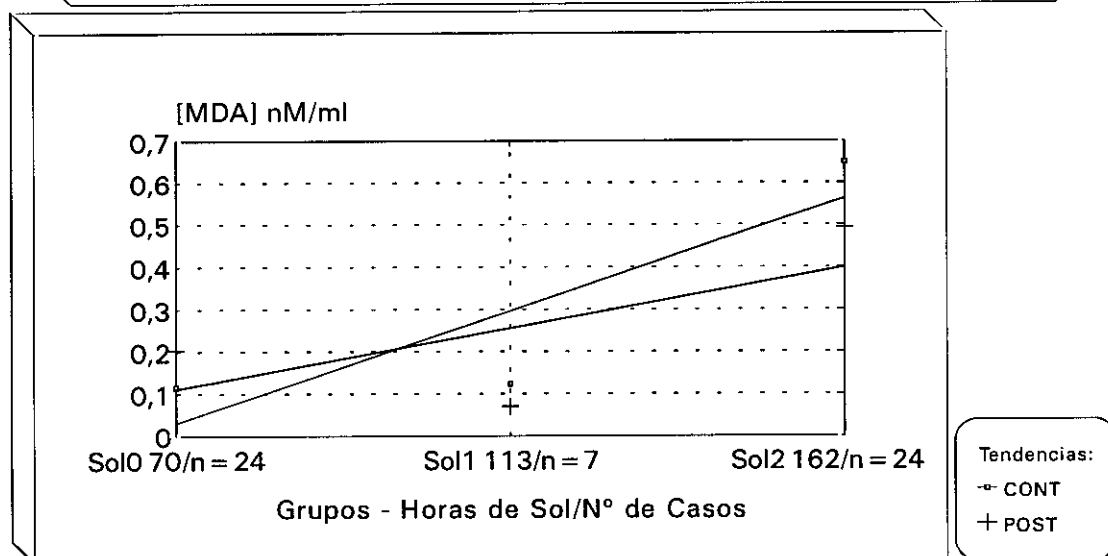


Figura 4.3.5 A.H.T.

RADIACIONES SOLARES RECIBIDAS Y [MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO

Mujeres (n = 55)

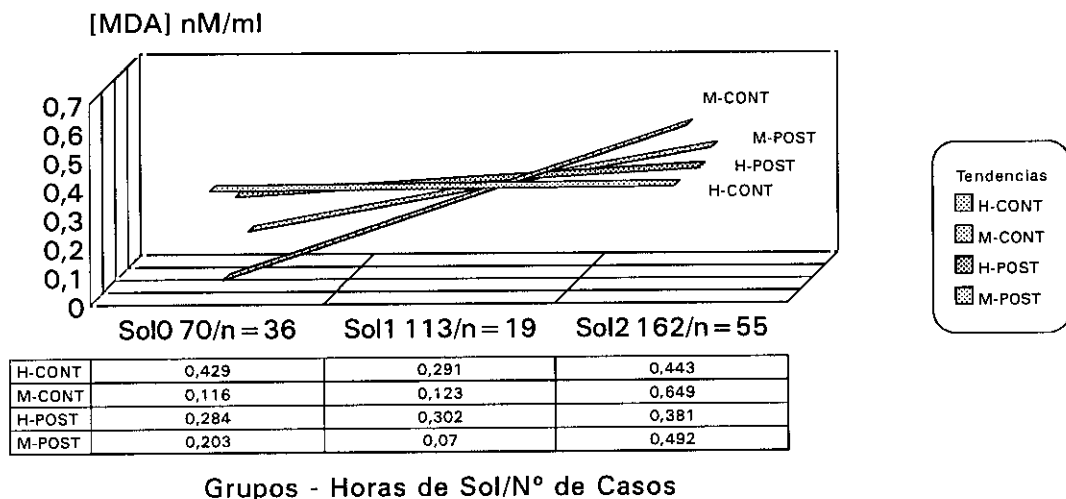


Clasificados según el nº máximo de posibles radiaciones solares percibidas

Figura 4.3.8 A.H.T.

[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO Y POSIBLES RADIACIONES SOLARES PERCIBIDAS

(Hombres + Mujeres)(n = 110)



Clasificados por el nº máximo de posibles Radiaciones solares percibidas

Figura 4.3.6 A.H.T.

Conclusión:

1.- En el Grupo Sol 0

La mujer peroxida menos que en el hombre

El hombre experimenta una disminución mayor de su [MDA]

(d.e.s.) ($p < 0.05$)

La mujer no modifica su peroxidación

Al llegar al Balneario existe una d.e.s. entre los niveles urinarios de MDA entre hombres y mujeres ($p = 0.0000009$)

2.- En el Grupo Sol1 (113HS)

Tanto el hombre como la mujer peroxidan menos que con 162 Horas de Sol

La mujer experimenta una disminución mayor de su [MDA] con respecto a los niveles de entrada que el hombre (d.e.s.) ($p < 0.005$)

El hombre no modifica sus niveles de peroxidación

3.- En el Grupo Sol2 (162 HS)

La mujer peroxida más que el hombre

La mujer experimenta una disminución en la producción de MDA

(d.e.s.) ($p < 0.01$)

El hombre no produce cambios significativos

En resumen: A medida que la mujer recibe mayor número de radiaciones solares, experimenta mejores resultados (disminución de la eliminación urinaria de MDA). El hombre por el contrario obtiene mejores resultados al recibir menos radiaciones solares.

El hombre es más estable que la mujer a lo largo del año, en su producción de MDA, independientemente de las radiaciones solares que reciba.

4.4.- TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO Y GRUPOS DE EDAD

4.4.1.- HOMBRES + MUJERES:

La excreción media de TBARS (eliminación urinaria de MDA), en hombres y mujeres, tratados conjuntamente, fue la descrita en la Tabla 4.4.I, para los diferentes grupos de edad allí indicados y representados en la Figura 4.4.1, tanto a su llegada al Balneario como a los 14 días de tratamiento, resultando con una d.e.s. en los tres grupos de edad comprendidos entre los 61 y 75 años. ($p<0.01$, $p<0.05$ y $p<0.001$)).

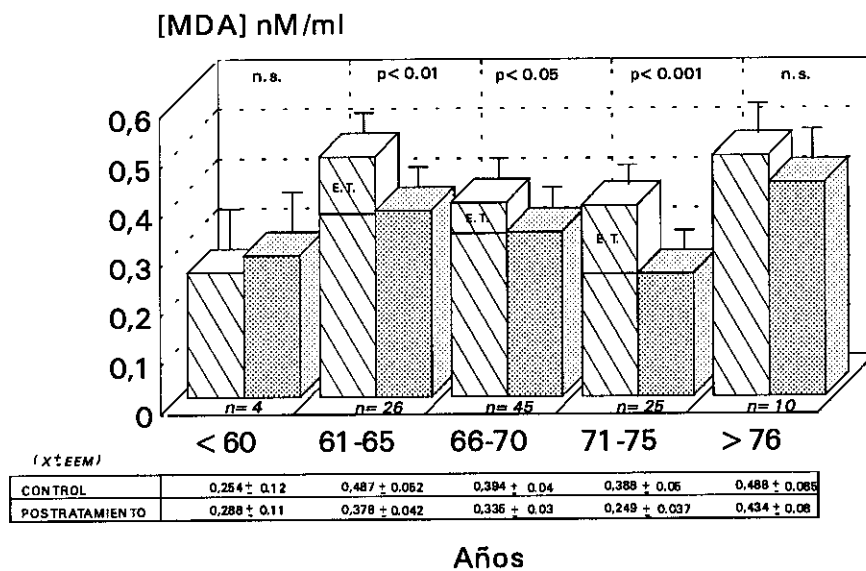
Con los resultados obtenidos, se ha podido comprobar que **la edad no influye en el Efecto Terapéutico obtenido tras recibir el tratamiento crenoterápico**, sin embargo existe una tendencia a aumentar éste con la edad.

Esta tendencia es significativamente más marcada en hombres, entre 61 y 75 años, al disminuir los valores de CONT y sobre todo POST con el incremento de la edad. Sin embargo, queda claro que el E.T no es dependiente de la edad.

Hombres + Mujeres Control /Postrt. (n=110)	< 60 años (E0) n=4	61-65 años (E1) n=26	66-70 años (E2) n=45	71-75 años (E3) n=25	>76 años (E4) n=10
Control					
Media \pm EEM (σ)	0.254 \pm 0.1204 0.241	0.487 \pm 0.0519 0.265	0.394 \pm 0.0394 0.264	0.388 \pm 0.05 0.250	0.488 \pm 0.0846 0.268
Postratamiento					
Media \pm EEM (σ)	0.288 \pm 0.1106 0.221	0.378 \pm 0.042 0.214	0.335 \pm 0.0286 0.192	0.249 \pm 0.0376 0.188	0.434 \pm 0.0786 0.249
Efecto Terapéutico					
Media \pm EEM (σ)	-0.35 \pm 0.1618 0.324	0.109 \pm 0.0351 0.179	0.059 \pm 0.0264 0.177	0.139 \pm 0.0295 0.147	0.054 \pm 0.1084 0.343
Significación Estadística	n.s.	$p<0.01$	$p<0.05$	$p<0.001$	n.s.

Tabla 4.4.I

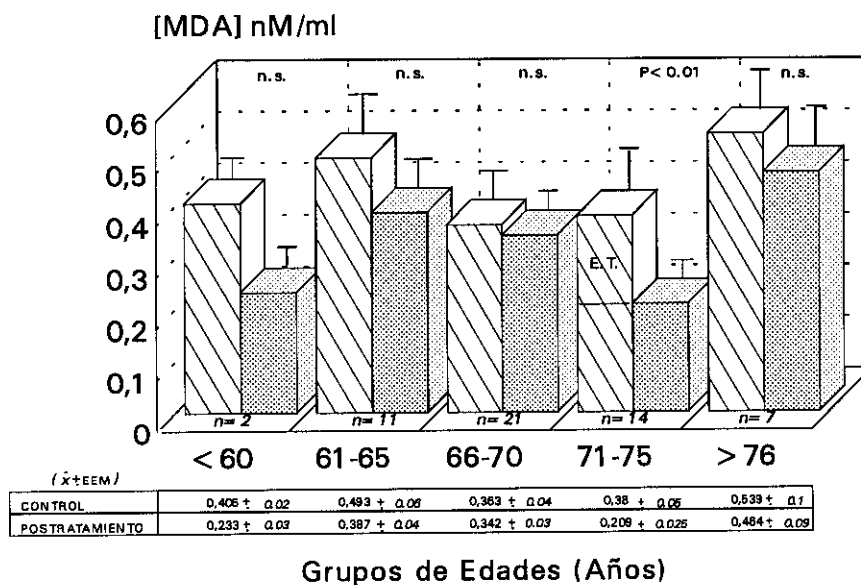
**[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO
Y GRUPOS DE EDADES**
Hombres + Mujeres (n= 110)



E.T.= Efecto Terapéutico
n.s.= Estadísticamente no significativo

Figura 4.4.1 A.H.T.

[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO
Hombres (n= 55)



E.T.= Efecto Terapéutico
n.s.= Estadísticamente no significativo

Figura 4.4.2 A.H.T.

También se ha encontrado una tendencia a la disminución de la eliminación urinaria de TBARS en los pacientes comprendidos entre 61 y 75 años (hombres y mujeres). Esta disminución es más marcada y significativa en hombres tras recibir el tratamiento crenoterápico ($p=0.002$). En las mujeres también existe esta tendencia, aunque no es estadísticamente significativa ($p=0.28$).

Debido al pequeño tamaño muestral de los grupos de edad extremos correspondientes a menores de 60 años (E0) y a mayores de 76 (E4), tanto en hombres ($n= 2$ y 7), como en mujeres ($n= 2$ y 3). El análisis de correlación entre la producción de MDA y los Grupos de edad, se ha realizado con los comprendidos entre 61 y 75 años, evitando así dispersiones y sesgos en el análisis de la relación entre el E.T y los Grupos de Edad, al compararlos con los otros grupos (Figura 4.4.5).

4.4.2.- HOMBRES:

Sólo existe d.e.s. entre los valores urinarios de concentración de MDA a su llegada al Balneario y en el día 14º del tratamiento, en el grupo E3 ($p<0.01$) de 71-75 años. Son poblaciones muy dispersas y poco agrupadas por lo que es difícil encontrar d.e.s., y así el grupo E1, tiene una σ de 0.21, siendo la media de 0.493 (Tabla 4.4.II). No existe dependencia entre la producción de MDA, el E.T. y la edad (Figura 4.4.2).

HOMBRES Control/Postratamiento n=55	61-65 años (E1) n=11	66-70 años (E2) n=21	71-75 años (E3) n=14
Control			
Media \pm EEM	0.493 \pm 0.065	0.363 \pm 0.04	0.380 \pm 0.049
(σ)	0.215	0.180	0.179
Postratamiento			
Media \pm EEM	0.387 \pm 0.0402	0.342 \pm 0.03	0.209 \pm 0.025
(σ)	0.133	0.134	0.094
Significación Estadística	n.s.	n.s.	p<0.01

Tabla 4.4.II

4.4.3.- MUJERES:

Existe d.e.s. entre los valores urinarios de concentración de MDA a su llegada al Balneario y tras los 14 días de tratamiento, en los tres grupos E1, E2 y E3 ($p<0.05$, $p<0.01$ y $p<0.05$) respectivamente, correspondientes a los grupos de edades comprendidas entre los 61 y 75 años.

Hay una tendencia a que el E.T. sea mayor conforme se tiene más edad. Parece ser que en las mujeres hay una influencia de la edad, existiendo una d.e.s. entre los 61 y 75 años, y aunque no lo es en los grupos <60 y >76 , esto es debido a que los tamaños muestrales son muy pequeños (2 y 3 casos respectivamente) y no deben considerarse como válidos. (Tabla 4.4.3. y Figura 4.4.3)

Se ha encontrado una tendencia a disminuir la excreción urinaria de MDA en las mujeres, a medida que aumentan su edad.

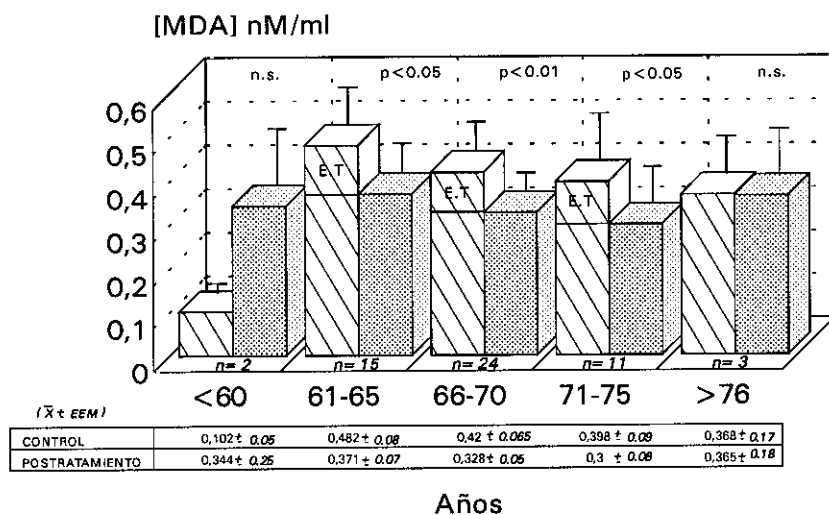
MUJERES Control/Postratamiento n=55	61-65 años (E1) n=15	66-70 años (E2) n=24	71-75 años (E3) n=11
Control			
Media \pm EEM (σ)	0.482 \pm 0.078 0.304	0.42 \pm 0.065 0.322	0.398 \pm 0.1 0.329
Postratamiento			
Media \pm EEM (σ)	0.371 \pm 0.068 0.263	0.328 \pm 0.047 0.233	0.3 \pm 0.08 0.262
Significación Estadística	$p<0.05$	$p<0.01$	$p<0.05$

Tabla 4.4.3.I

El Efecto Terapéutico obtenido en los Grupos 1,2 y 3 no es estadísticamente significativo entre sí, existiendo una tendencia, pero no d.e.s., no pudiendo asegurarse que el E.T. dependa de la edad.

Por último, no parece que haya relación en la disminución urinaria de MDA o el Efecto Terapéutico con la Tensión arterial (T.A.), o con incrementos de la T.A.

**[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO
Y GRUPOS DE EDADES**
Mujeres (n=55)

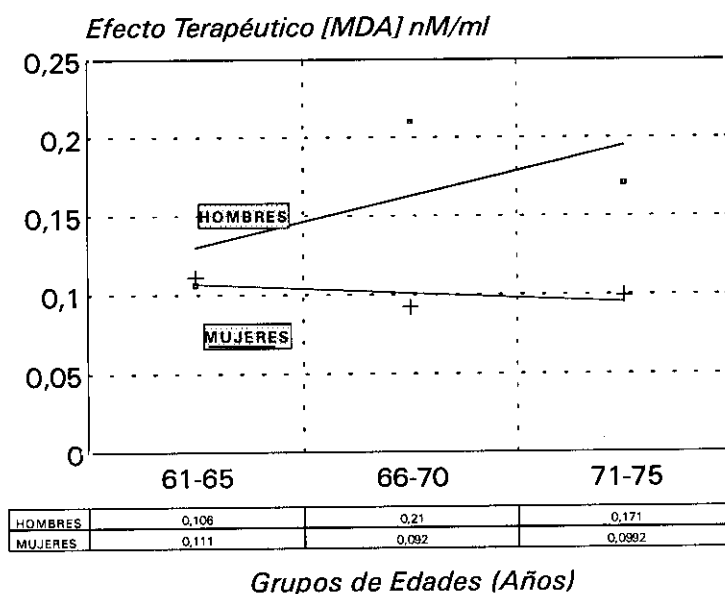


E.T. = Efecto Terapéutico
n.s. = Estadísticamente no significativo

Medición [MDA] nM/ml:
□ CONTROL
▨ POSTRATAMIENTO

Figura 4.4.3 A.H.T.

TENDENCIAS EFECTOS TERAPEUTICOS. ELIMINACION [MDA] nM/ml
HOMBRES + MUJERES ENTRE 61 Y 75 AÑOS (n=96)



Tendencia valores [MDA]nM/ml
—■— HOMBRES
-+- MUJERES

Figura 4.4.5 A.H.T.

A mayor incremento de la T.A., mayor E.T., pero hay una relación entre E.T. y disminución de la T.A. Diastólica (Para hombres, en TAS $r=0.006$ y TAD $r=0.119$) siendo para mujeres (TAS, $r=0.139$ y TAD $r=0.04$).

Existe una tendencia, significativa en mujeres, a disminuir los CONT y sobre todo POST con la edad entre 61 y 75 años, sin embargo el E.T. no depende de la edad.

4.5.- TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO Y TABACO:

Al comparar el nivel de eliminación urinaria de MDA, así como el ET resultante, entre fumadores (n=6) y no fumadores (n=104), en los tres grupos estudiados (hombres, mujeres y ambos analizados conjuntamente), tanto a su llegada al Balneario, como a los 14 días de tratamiento, se observa que, con la excepción del grupo de mujeres que a su llegada al Balneario presentó una d.e.s. (p<0.001) a favor de las fumadoras con respecto a las no fumadoras, en el resto de las mediciones no existe d.e.s. (Figura 4.5.1)

El tratamiento crenoterápico recibido en el balneario, produjo una d.e.s. en la eliminación urinaria de MDA, tanto en hombres como en mujeres no fumadores y también en mujeres fumadoras, no habiendo d.e.s. en hombres fumadores (Tablas 4.5.III y 4.5.IV). Sin embargo, no se encuentra ninguna diferencia significativa en el Efecto Crenoterapéutico, entre hombres y mujeres, respecto al hábito de fumar (Tabla 4.5.II) (Figura 4.5.2)

No aparece ninguna d.e.s en la eliminación urinaria de MDA en los no fumadores, con respecto al sexo, tanto antes como después del tratamiento, sin embargo, si las ha habido en la eliminación urinaria de MDA entre los fumadores con mayor eliminación urinaria de MDA entre las mujeres (p<0.05).

4.5.1.- HOMBRES + MUJERES:

Hombres + Mujeres 110 Pacientes	No Fumadores n=104	Fumadores n=6
Media Control ± EEM	0.413 ± 0.0259	0.507 ± 0.0848
σ	0.264	0.208
Media Postratamiento ± EEM	0.330 ± 0.0202	0.387 ± 0.0965
σ	0.206	0.236
Significación Estadística Control/Postrat. ± EEM	p<0.05	n.s.
Media Efecto Terapéutico ± EEM	0.083 ± 0.02	0.120 ± 0.05
σ	0.201	0.121

Tabla 4.5.I

EFFECTO TERAPÉUTICO (E.T) (DIFE)	Mujeres no Fumadoras	Mujeres Fumadoras
Hombres no Fumadores	n.s	n.s
Hombres Fumadores	n.s	n.s

Tabla 4.5.II

4.5.2.- HOMBRES

Hombres 55 Pacientes	No Fumadores n=52	Fumadores n=3
Media Control \pm EEM σ	0.421 ± 0.0287 0.207	0.351 ± 0.1007 0.174
Media Postratamiento \pm EEM σ	0.336 ± 0.022 0.159	0.193 ± 0.0804 0.139
Significación Estadística Control/Postrat. \pm EEM	p<0.05	n.s.
Media Efecto Terapéutico \pm EEM σ	0.085 ± 0.0307 0.221	0.157 ± 0.1020 0.177

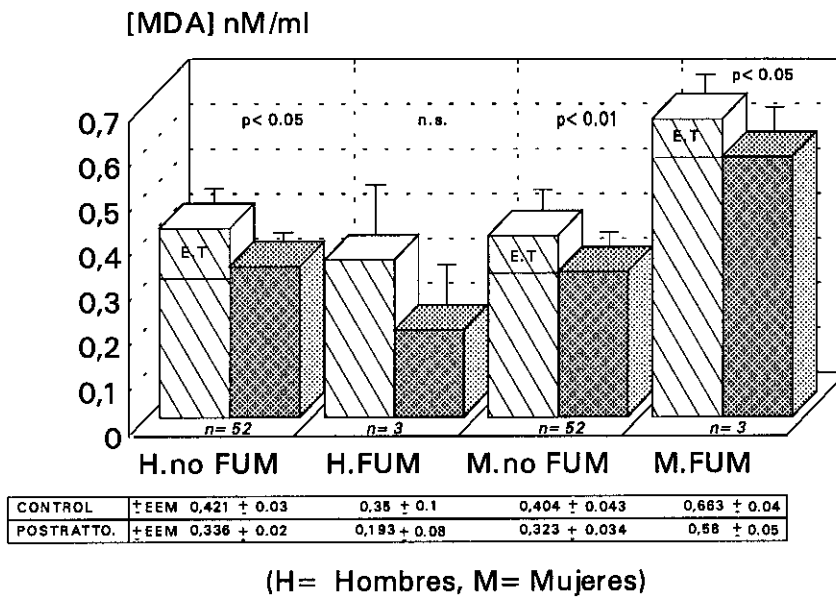
Tabla 4.5.III

4.5.3.- MUJERES

Mujeres 55 Pacientes	No Fumadoras n=52	Fumadoras n=3
Media Control \pm EEM σ	0.404 ± 0.0434 0.313	0.663 ± 0.0382 0.066
Media Postratamiento \pm EEM σ	0.323 ± 0.034 0.245	0.580 ± 0.053 0.092
Significación Estadística Control/Postrat. \pm EEM	p<0.01	p<0.05
Media Efecto Terapéutico \pm EEM σ	0.081 ± 0.0252 0.182	0.083 ± 0.0193 0.033

Tabla 4.5.IV

[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO
EN FUMADORES Y NO FUMADORES (n= 110)

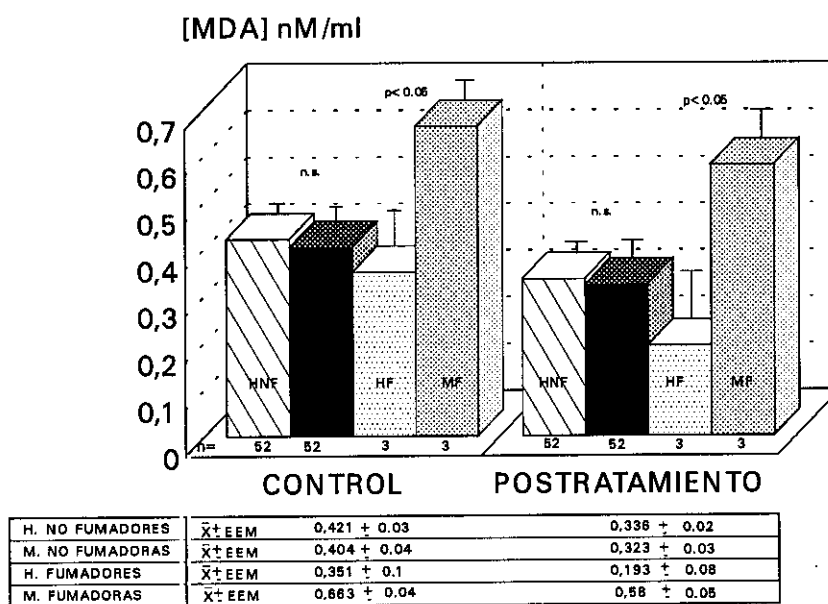


E.T. = Efecto Terapéutico
n.s.= Estadísticamente no significativo

Medición [MDA] nM/ml:
□ CONTROL
▨ POSTRATTO.

Figura 4.5.1 A.H.T.

[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO
EN FUMADORES Y NO FUMADORES (n= 110)



n.s.= Estadísticamente no significativo

Medición [MDA] nM/ml:
□ H. NO FUMADORES
■ M. NO FUMADORAS
▨ H. FUMADORES
▩ M. FUMADORAS

Figura 4.5.2 A.H.T.

4.6.- RELACIÓN ENTRE TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO. DIURÉTICOS

Mediante análisis con Regresión Lineal Múltiple, se ha encontrado que la única pauta terapéutica que modifica, con una d.e.s., la disminución general de MDA debida al E.T. es el tratamiento con Diuréticos, sin especificación de su grupo químico.

La población estudiada presenta una incidencia de ingesta de Diuréticos muy superior entre las mujeres (26 casos), frente a los hombres (7 casos) (47.2% y 12.7% respectivamente, con respecto a la población total estudiada).

4.6.1.- HOMBRES + MUJERES

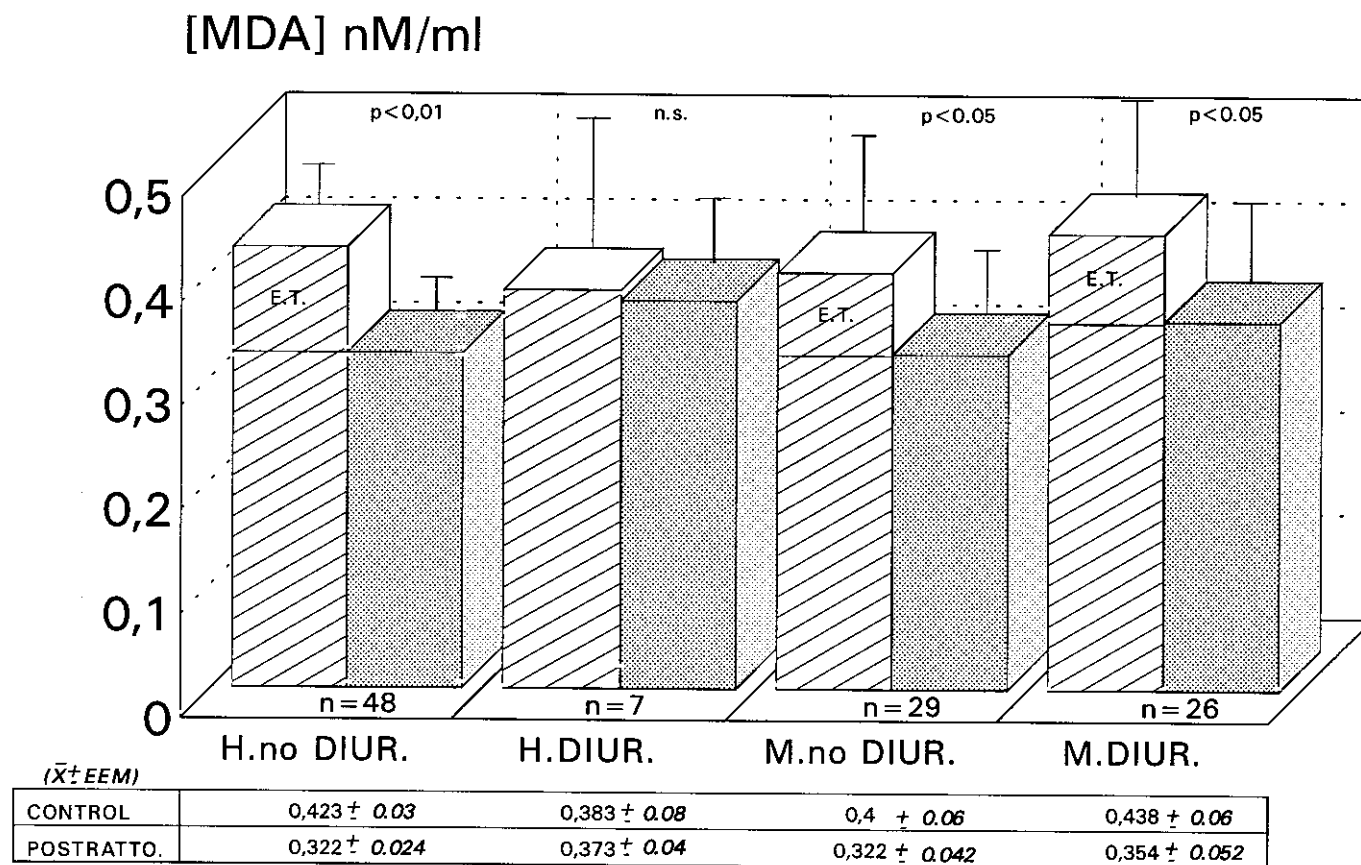
HOMBRES + MUJERES (n=110)	Con Diuréticos n=33	Sin Diuréticos n=77
Control	0.427 ± 0.0501	0.414 ± 0.0287
Media ± EEM		
σ	0.288	0.252
Postratamiento	0.358 ± 0.0419	0.322 ± 0.0218
Media ± EEM		
σ	0.241	0.191
Efecto Terapéutico	0.069 ± 0.0365	0.092 ± 0.022
Media ± EEM	0.21	0.193
σ		
Significación Estadística	n.s.	p<0.05
Control/Postrat.		

Tabla 4.6.1

Los hombres y mujeres que no tomaban diuréticos y las mujeres que los tomaban presentan d.e.s. entre los valores de excreción urinaria de MDA a la llegada al Balneario y tras los 14 días de tratamiento. Sin embargo, los hombres tratados con diuréticos, no presentaban cambios significativos en los niveles de TBARS., lo que sugiere que los diuréticos y el sexo modulan o modifican de alguna manera el tratamiento crenoterápico, existiendo un factor hormonal que influye de una forma decisiva a favor de las mujeres.

Hombres (p<0.01), Mujeres (p<0.05) (Tabla 4.6.1) (Figura 4.6.1).

[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO
EN PACIENTES TRATADOS O NO CON DIURETICOS (n = 110)



(H = Hombres, M = Mujeres)

n.s. = Estadísticamente no significativo

E.T. = Efecto Terapéutico

Medición [MDA] nM/ml:

▨ CONTROL

■ POSTRATTO.

Toda la población estudiada presenta valores homogéneos sin existir d.e.s. entre pacientes que toman o no diuréticos, tanto en hombres como en mujeres.

Al realizar la comparación de medias entre hombres y mujeres que estaban tratados con diuréticos, tanto a su llegada al Balneario como tras los 14 días de tratamiento se comprobó que no existía ninguna d.e.s. Lo mismo ocurrió entre hombres y mujeres que no eran tratados con diuréticos.

La comparación de medias, entre hombres y mujeres, de los efectos terapéuticos obtenidos en pacientes tratados con diuréticos y no tratados, demostró no existir tampoco d.e.s. por lo que se puede afirmar que

4.6.2.- HOMBRES

HOMBRES (n=55)	Con Diuréticos n=7	Sin Diuréticos n=48
Control	0.383 ± 0.0854	0.423 ± 0.0294
Media ± EEM		
σ	0.226	0.204
Postratamiento	0.373 ± 0.0404	0.322 ± 0.0240
Media ± EEM		
σ	0.107	0.166
Efecto Terapéutico	0.01 ± 0.0997	0.1 ± 0.0306
Media ± EEM	0.264	0.212
σ		
Significación Estadística	n.s.	p<0.01
Control/Postrat.		

Tabla 4.6.II

4.6.3.- MUJERES

MUJERES (n=55)	Con Diuréticos n=26	Sin Diuréticos n=29
Control	0.438 ± 0.0598	0.4 ± 0.0594
Media ± EEM		
σ	0.305	0.32
Postratamiento	0.354 ± 0.0523	0.322 ± 0.0426
Media ± EEM		
σ	0.267	0.23
Efecto Terapéutico	0.085 ± 0.0384	0.078 ± 0.0299
Media ± EEM	0.196	0.161
σ		
Significación Estadística	p<0.05	p<0.05
Control/Postrat.		

Tabla 4.6.III

La interacción de los Diuréticos, en el caso de las mujeres, desprendió unos resultados importantes, en relación con las máximas radiaciones solares percibidas:

El primer Grupo femenino (Sol 0), receptor de radiaciones solares tras una exposición máxima de 70 horas de sol, sorprendentemente obtuvo un aumento en la producción de TBARS. Se pensó que pudiera ser debido a una interacción entre los fármacos que ese grupo de mujeres pudieran estar tomando (diuréticos), que podían producir el efecto contrario al esperado, ya que coincidía que más del 50% de la población femenina del Grupo Sol 0 estaba tomando diuréticos.

Para comprobarlo, se hicieron dos subgrupos, clasificando a las pacientes en dos:

- 1º.- las que tomaban diuréticos (7 casos)
- 2º.- las que no los tomaban (5 casos),

tratando estadísticamente independiente los dos subgrupos (Tabla 4.6.IV).

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Mujeres	Nº Casos	CONTROL	POSTRATA-MIENTO	Significación Estadística
70 Horas Sol NO Diuréticos	5	0.093	0.216	p<0.05
70 Horas Sol SÍ Diuréticos	7	0.133	0.194	n.s

Tabla 4.6.IV

Mujeres n=12	Nº Casos	CONTROL	POSTRATA-MIENTO	Significación Estadística
113 Horas Sol NO Diuréticos	7	0.118	0.077	n.s.
113 Horas Sol SÍ Diuréticos	5	0.13	0.061	p<0.05

Tabla 4.6.V

Mujeres n=31	Nº Casos	CONTROL	POSTRATA-MIENTO	Significación Estadística
162 Horas Sol NO Diuréticos	17	0.607	0.454	p<0.001
162 Horas Sol SÍ Diuréticos	14	0.702	0.538	p<0.01

Tabla 4.6.VI

Al separar las mujeres, en aquellas que tomaban diuréticos y las que no los tomaban, y a su vez en los tres grupos existentes, en base al número máximo posible de radiaciones solares que pudieron percibir (Grupos 0, 1, y 2), se pudo observar que no se debía al factor “diurético” el resultado obtenido, sino a las propias radiaciones solares recibidas tras la exposición al sol, ya que no sólo aumentaban los TBARS en el Grupo que recibió 70 horas de sol y no tomaban diuréticos, sino que también lo hacía en el subgrupo que sí los tomaba (Tabla 4.6.IV)(Tablas 4.6.V y 4.6.VI).

En consecuencia, en los dos subgrupos femeninos, las horas de sol percibidas condicionaban la producción de TBARS postratamiento, independientemente de la medicación o no con diuréticos.

4.7.- VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO RECIBIDO

Los hombres y mujeres que recibieron tratamiento tópico (n=88), presentan una disminución en la eliminación urinaria de MDA con d.e.s. ($p<0.05$), disminución que es aún más significativa ($p<0.01$) si la vía tópica era doble (n=53) (balneoterapia + peloterapia), en lugar de solo balneoterapia o peloterapia. Sin embargo los pacientes que recibieron tratamiento inhalatorio puro o combinado con baños y/o peloides (n=22), no presentan esta disminución de una forma significativa (Figura 4.7.1)

TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO RECIBIDO	Hombres Tópico (n=38)	Hombres Inhalat. (n=17)	Mujeres Tópico (n=50)	Mujeres Inhalat. (n=5)	H + M Tópico (n=88)	H + M Inhalat. (n=22)
Control						
Media \pm EEM	0.382 \pm 0.03	0.498 \pm 0.058	0.425 \pm 0.044	0.354 \pm 0.016	0.406 \pm 0.028	0.465 \pm 0.057
(σ)	0.179	0.239	0.309	0.351	0.261	0.266
Postratamiento						
Media \pm EEM	0.304 \pm 0.02	0.384 \pm 0.052	0.337 \pm 0.035	0.336 \pm 0.011	0.323 \pm 0.022	0.373 \pm 0.047
(σ)	0.125	0.213	0.248	0.254	0.204	0.217
Efecto Terapéutico						
Media \pm EEM	0.078 \pm 0.0311	0.114 \pm 0.0664	0.088 \pm 0.0254	0.018 \pm 0.061	0.083 \pm 0.02	0.092 \pm 0.0533
(σ)	0.192	0.274	0.18	0.136	0.184	0.25
Significación Estadística	p<0.01	n.s	p<0.05	n.s.	p<0.05	n.s.

Tabla 4.7.I

El tratamiento inhalatorio, tanto en hombres como en mujeres, no produce una significación estadística. Sin embargo, el tratamiento tópico balneoterápico sí ($p<0.05$) en hombres y ($p<0.01$) en mujeres. Esta significación estadística se ve incrementada si los pacientes que recibieron tratamiento tópico mediante la aplicación de baños, además recibieron tratamiento peloterápico. Con dos tratamientos tópicos a la vez, la significación estadística llega a ser de $p<0.001$, en ambos sexos.

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA	HOMBRES (n=21)	MUJERES (n=32)	TOTAL (H+M) (n=53)
TRATAMIENTO TÓPICO (Balneoterápico + Peloterápico)	P<0.01	P<0.01	P<0.01

Tabla 4.7.II

Al hacer la comparación de las medias entre los efectos terapéuticos obtenidos en hombres y mujeres, según las dos vías de tratamiento recibido, no se produce una d.e.s, por lo que no existe diferencia en la respuesta a los diferentes tipos de tratamiento crenoterápicos recibidos, dependiendo del sexo. (Figura 4.7.2)

La administración inhalatoria pura, solo se aplicó a 3 hombres y a ninguna mujer, ya que casi siempre se combinaba con tratamiento tópico (peloides y/o baños)(Tabla 4.7.III y 4.7.IV), pero este hecho supuso que los pacientes que recibieron tratamiento inhalatorio combinado con tópico, recibieron tratamiento tópico la mitad de sesiones (7) que los pacientes que exclusivamente recibieron tratamiento tópico puro (14), lo que indica que para que el tratamiento tópico sea eficaz, ya que es acumulativo, es necesario recibirlo como mínimo más de 7 sesiones y con seguridad durante 14 sesiones, siendo en este último caso $p<0.01$ para hombres y $p<0.05$ para mujeres.

TRATAMIENTO TÓPICO	Aplicación	HOMBRES	MUJERES
	baños	3	4
	peloides	14	14
	baños + peloides	21	32
TOTAL (n=88)		38	50

Tabla 4.7.III

TRATAMIENTO INHALATORIO	Aplicación	HOMBRES	MUJERES
	Inhalatorio	3	0
	Inhalatorio + Baños	2	1
	Inhalatorio + Peloides	4	1
	Inhalatorio + Baños + Peloides	8	3
TOTAL (n=22)		17	5

Tabla 4.7.IV

4.7.1.- Tratamiento Crenoterápico recibido y Tensión Arterial:

En relación con la Tensión Arterial (TA), el hecho de recibir un tratamiento tópico o inhalatorio puede condicionarla al final del tratamiento, pero no antes de empezarlo, por lo que debe existir algún factor intrínseco a los pacientes, a las patologías o a los fármacos.

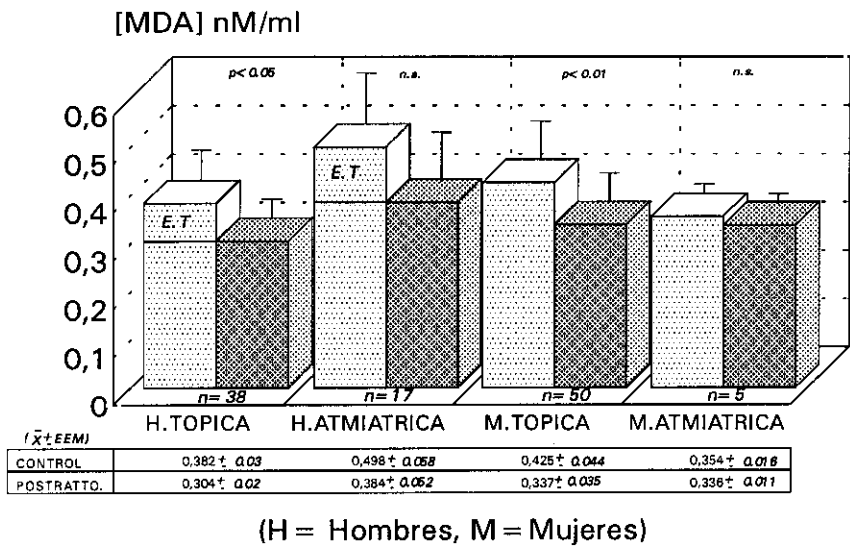
El tipo de tratamiento crenoterápico recibido condiciona la respuesta de la T.A. (Ver Capítulo 4.2).

También se comprobó que la vía tópica de administración del tratamiento crenoterápico, disminuye la T.A. y la producción urinaria de MDA, en hombres y mujeres. Sin embargo la administración inhalatoria pura y/o combinada no produjo ningún cambio significativo.

La Tensión Sistólica globalmente es más baja en los pacientes que recibieron tratamiento inhalatorio en lugar del tópico, tal vez debido o a la patología respiratoria o al tratamiento que están recibiendo, que condicionan una TA más baja.

La comparación de medias de los E.T. (DIFE) entre las mujeres que recibieron tratamiento tópico y tratamiento inhalatorio no demuestra d.e.s. ($p < 0.59$), ocurriendo lo mismo con los hombres ($p < 0.62$).

[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO
Y VIA DE ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO
(HOMBRES + MUJERES) (n=110)



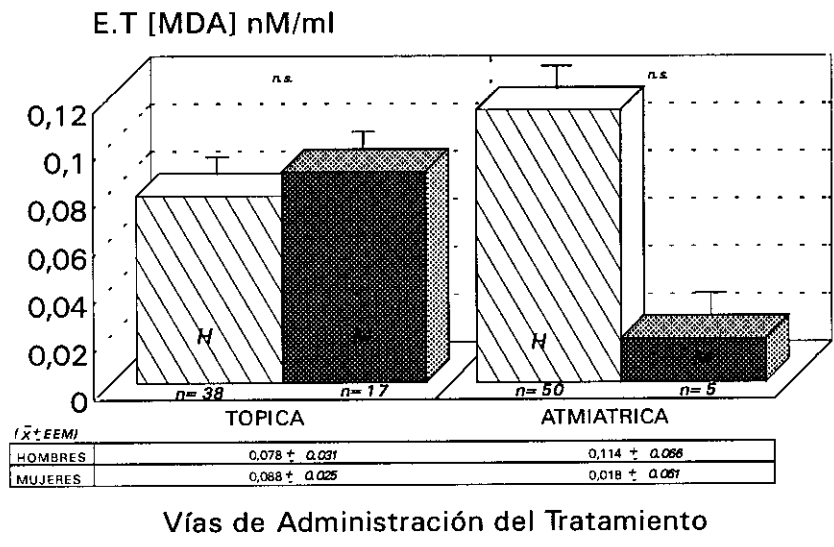
n.s. = Estadísticamente no significativo

E.T. = Efecto Terapéutico

Figura 4.7.1

A.H.T

EFFECTO TERAPEUTICO OBTENIDO Y VIAS DE ADMINISTRACION
DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO RECIBIDO
(HOMBRES + MUJERES) (n=110)



n.s. = Estadísticamente no significativo

(H = Hombres, M = Mujeres)

Figura 4.7.2.

A.H.T.

4.8.- TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO Y PATOLOGÍAS PREDOMINANTES

Como se ha visto en Métodos (Capítulo 3.2), las patologías más frecuentes en la población estudiada son la reumatológica sola o asociada a patología respiratoria (Figuras 4.8.2 y 4.8.3). En esta población reumatológica, la comparación de medias correspondiente a la eliminación urinaria de TBARS a la llegada al Balneario y tras los 14 días de tratamiento, muestran una d.e.s. en la disminución de la eliminación de TBARS de $p<0.05$ tanto en mujeres como en hombres.

Salvo en la Patología reumatológica + patología reumatológica asociada a respiratoria en hombres y mujeres, en ninguna de las restantes se producen d.e.s., por lo que las patologías que presenta la población estudiada no es determinante de que se produzca un mayor o menor aumento o disminución en la producción de TBARS (Tabla 4.8.I) (Figura 4.8.1).

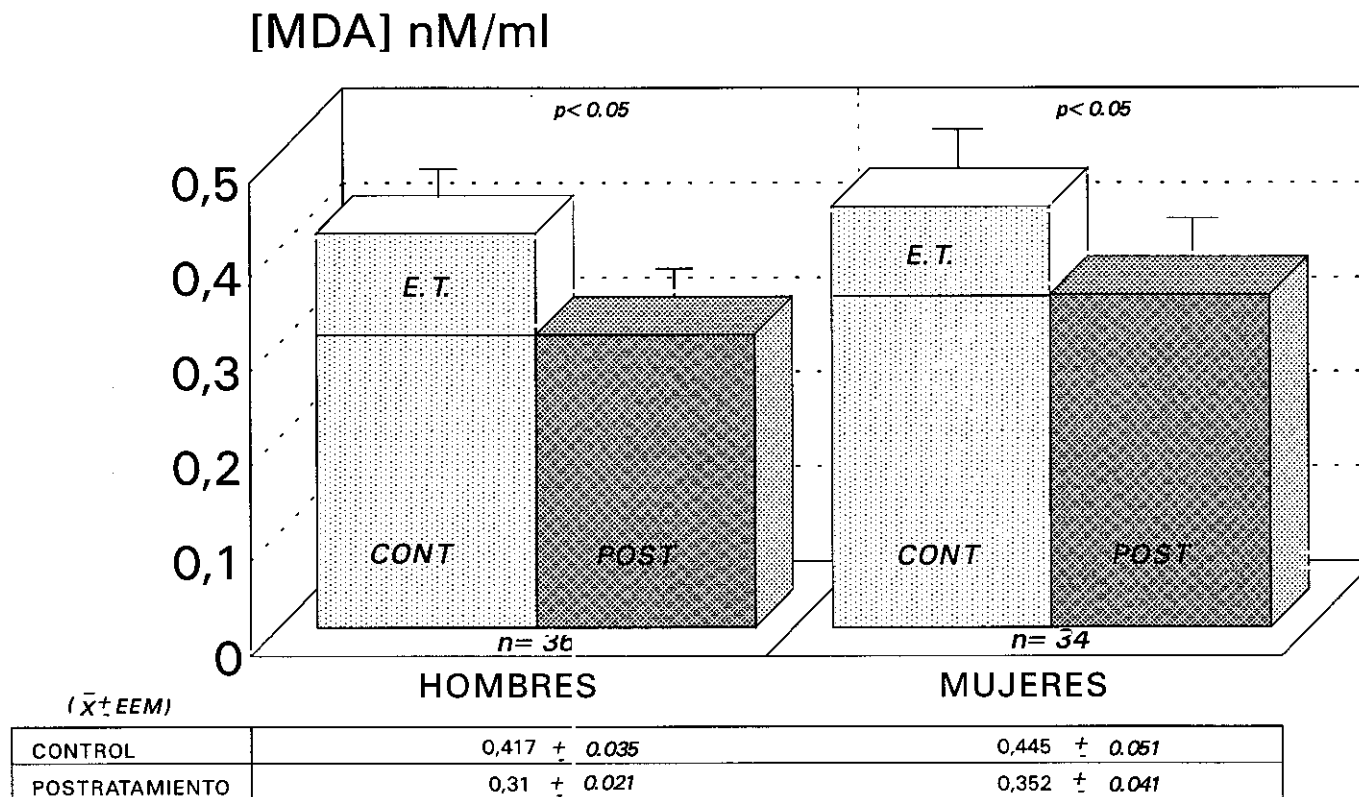
SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA	MUJERES (n=55)	HOMBRES (n=55)	TOTAL (H+M) (n=110)
Reumatológico	p<0.05	n.s	n.s
Respiratorio + Reumatológico	n.s	p<0.05	n.s
Resto de patologías: Respiratorio, Diabetes, Hiperlipemia Cardiovascular + Reumatológico Cardiovascular + Respiratorio + Reumatológico	n.s	n.s	n.s

Tabla 4.8.I

Tanto en el grupo de hombres como en el de mujeres, uniendo los que presentan patología reumatológica y reumatológica asociada a respiratoria y comparando las medias de eliminación urinaria de MDA antes y después del tratamiento (n=36), existe una d.e.s. comparando los niveles de MDA a la llegada al Balneario con los existentes tras el tratamiento. (Tabla 4.8.II).

[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO Y PATOLOGIAS REUMATOLOGICAS Y REUMATOLOGICAS ASOC. RESPIR.

(HOMBRES + MUJERES) (n=36+34 = 70)



Patologías Reumatol. y Reumatol + Respiratoria

E.T. = Efecto Terapéutico
(H = Hombres, M = Mujeres)

Medición de [MDA] nM/ml

CONT

POSTRATAMIENTO

4.8.1.- HOMBRES y MUJERES Y PATOLOGÍAS REUMATOLÓGICA Y REUMATOLÓGICA ASOCIADA A RESPIRATORIA

Pat. Reumatológica + Pat. Reumatológica asoc. Respiratoria Hombres (n=36) Mujeres (n=34)	HOMBRES n=36	MUJERES n=34
Control		
Media ± EEM	0.417 ± 0.035	0.445 ± 0.05
σ	0.214	0.296
Postratamiento		
Media ± EEM	0.311 ± 0.021	0.352 ± 0.041
σ	0.129	0.241
Efecto Terapéutico		
Media ± EEM	0.107 ± 0.034	0.093 ± 0.025
σ	0.207	0.148
Significación Estadística	p<0.05	P<0.05

Tabla 4.8.II

En los cuatro casos de hombres diabéticos de un total de 12 (hombres + mujeres), se produce un aumento en la producción de TBARS, y sin embargo en las mujeres no se modifica. La tendencia es a aumentar. En el resto de las patologías que se presentan, la tendencia es a disminuir la producción de TBARS.

PATOLOGIAS PREDOMINANTES
Población Masculina (n = 55)

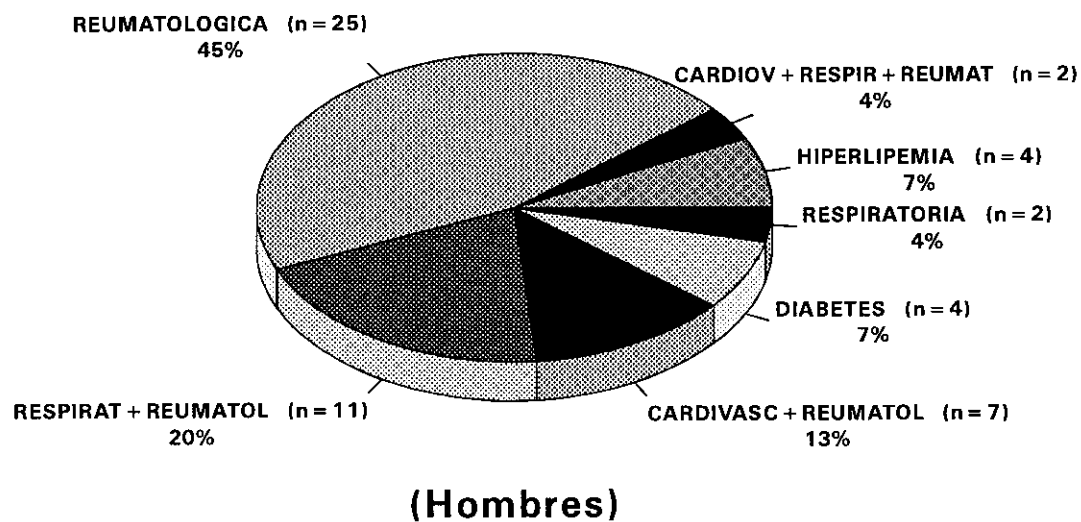


Figura 4.8.2
A.H.T.

PATOLOGIAS PREDOMINANTES
Población Femenina (n = 55)

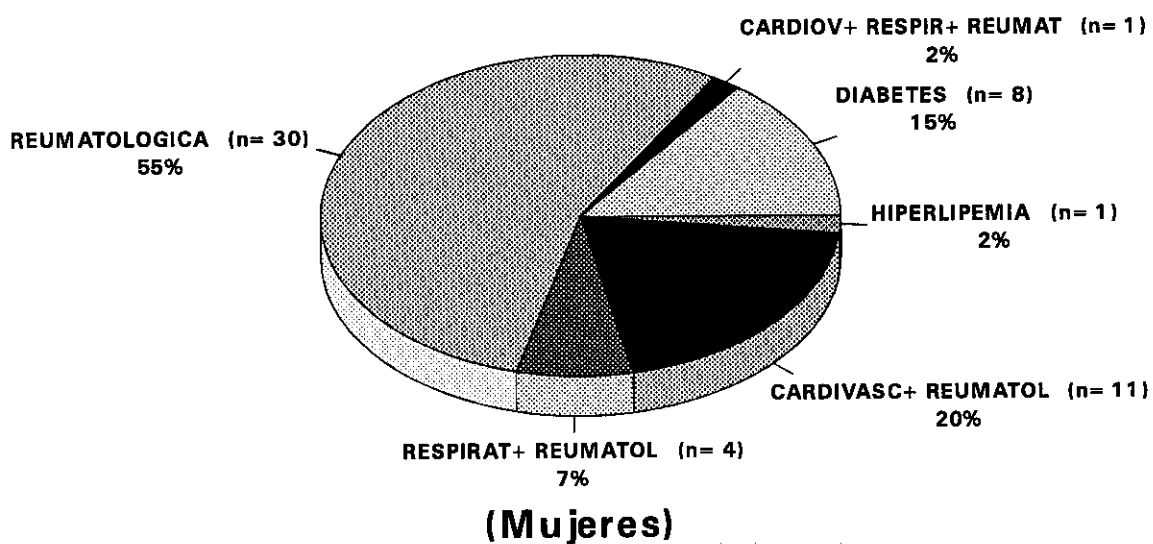


Figura 4.8.3
A.H.T.

5.- DISCUSIÓN

5.- DISCUSIÓN:

5.1.- DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA

La realización de los análisis para tratar la orina humana y la detección de productos de peroxidación de radicales libres en ella, supuso una duda inicial, al tener que averiguar cual sería la cantidad suficiente de microlitros de muestra de orina necesaria para producir el cambio de color indicativo de la reacción del TBA con los grupos cetónicos. Esta cantidad quedó establecida en 140 microlitros, es decir 0.14 mililitros, no teniendo que realizar pruebas con otras cifras superiores (280, 560 microlitros etc.)

La técnica que se ha utilizado en la determinación de productos reactivos al ácido tiobarbitúrico (TBARS), es la seguida por otros grupos de estudio^{201,235}

Aunque es conocido que esta técnica no discrimina tan finamente como la High Performance Liquid Chromatography (HPLC)^{113,201}, los productos de peroxidación (MDA, 4-hidroxinonenal etc.) ha sido utilizada por la versatilidad y la facilidad de la misma. Los resultados obtenidos se han expresado como niveles urinarios de MDA.

5.2.- DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS:

5.2.1.- TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO Y EXCRECIÓN URINARIA DE MDA. GENERALIDADES:

Los análisis practicados a los pacientes muestran que es posible determinar los productos de peroxidación de una manera incruenta, no agresiva. es decir, se puede acceder al conocimiento del estado oxidativo de los pacientes mediante determinaciones urinarias. Kosugi et al.¹¹³ ha descrito determinaciones urinarias en 10 voluntarios de edades comprendidas entre 21 y 53 años, mostrando que los niveles urinarios de TBARS presentan variaciones circadianas (incrementos de hasta tres veces a partir del mediodía con disminución nocturna y matinal de los mismos), así

como incrementos importantes de la eliminación de TBARS tras ingesta alcohólica, esfuerzo físico extenuante o mantenimiento continuado del estado de vigilia.

Estos resultados no son contradictorios con los obtenidos en el presente estudio, que muestran la variabilidad de la eliminación urinaria de TBARS (MDA) con factores tales como la edad, sexo, exposición a radiaciones solares, medicación diurética etc. y tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas.

La excreción urinaria media de TBARS ha sido de 0.418 ± 0.025 nM/ml a su llegada al Balneario y de 0.333 ± 0.02 a los 14 días de su estancia en el mismo, donde existió un control de parámetros que pudieran influir en la lipoperoxidación, tales como la dieta, ejercicio etc. Estos resultados no se pueden comparar con los de Kosugi et al. debido a que estos autores han expresado sus resultados como "pigmento rojo", expresados en nM/Kg.día.

La estancia en el Balneario produjo en los 110 pacientes estudiados, tanto en hombres (n=55), como en mujeres (n=55) y hombres + mujeres, disminución estadísticamente significativa en la eliminación urinaria de TBARS. Resultados similares de disminución de MDA en suero, han sido descritos por Bellometti et als.⁴ en 13 pacientes (8 hombres y 5 mujeres) de edades comprendidas entre 52 y 73 años, tras tratamiento peloterápico con aguas sulfuradas durante doce días.

No se encontraron diferencias entre la eliminación urinaria de TBARS entre hombres y mujeres ni a la llegada al Balneario ni a los 14 días de tratamiento crenoterápico; consecuentemente no hubo d.e.s. en los E.T. de ambos grupos.

Un hallazgo constante ha sido la correlación lineal positiva entre los niveles urinarios de TBARS de los pacientes a su llegada al Balneario y el E.T. alcanzado. Se podría especular que a mayor nivel de producción de lipoperóxidos al comienzo del tratamiento, se produce un aumento lineal de la actividad de los mecanismos antioxidantes que el tratamiento crenoterápico activa.

¿Qué posibles mecanismos activarían el tratamiento crenoterápico?:

El mecanismo más sencillo, podría ser que a través de la piel y del árbol respiratorio se absorbiera sulfuro de hidrógeno y en menor proporción sulfhidrato u otros compuestos de estas moléculas. El azufre existente en las aguas sulfuradas, mediante absorción por diálisis a través de la piel, o en menor escala por vía respiratoria, puede ser precursor del GSH y forma parte integrante del sistema Glutación, aumentando los niveles séricos y produciendo una acción antioxidante. En el Glutación tisular y en otros muchos componentes tisulares la forma disulfurada acepta hidrógenos y la forma tiol es reductora. Estos productos sulfurados podrían ser con posterioridad incorporados al torrente circulatorio, para aumentar los precursores de compuestos portadores de puentes disulfuro, tales como cisteína y otros. El resultado final sería un aumento de los niveles de glutación, mediante un mecanismo de acción similar al de la NAC. La demostración de esta hipótesis implica la medición de cambios de los niveles plasmáticos de glutación en condiciones control y tras recibir el tratamiento crenoterápico.

Otros mecanismos que también pueden estar involucrados, son el aumento de transferrina y ceruloplasmina³⁰.

5.2.2.- TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO Y TENSIÓN ARTERIAL:

Al no existir d.e.s. entre la producción urinaria de TBARS a la llegada al Balneario entre pacientes normotensos e hipertensos, así como tampoco a la salida, se deduce que la TA no condiciona la producción de TBARS.

El Análisis de Regresión Lineal, muestra una ausencia de correlación entre el E.T. de disminución de TBARS y la disminución de TAS y TAD, tanto en hombres como en mujeres, o tratados ambos conjuntamente.

En el anciano tratado crenoterápicamente, las cifras de T.A. pueden descender en el inicio de la cura termal por vagotonía temporal o desequilibrios vegetativos¹⁸.

En la Actuación terapéutica no farmacológica en la HTA del anciano, los buenos resultados obtenidos con los pacientes en el Balneario de Archena, se deben no sólo al tratamiento crenoterápico, sino a una serie de medidas relacionadas con las modificaciones del estilo de vida y la educación sanitaria, que se han mostrado eficaces, tales como el control dietético y el ejercicio moderado.

Aunque en la mayoría de los casos el tratamiento farmacológico contra la HTA debe seguirse durante muchos años o el resto de la vida, en el caso de HTA ligeras, sin la coexistencia de factores de riesgo añadidos, controlados con un sólo fármaco a dosis bajas, puede proceder a retirarse el fármaco al cabo de un año¹⁹⁷, o a la llegada al Balneario y comienzo del tratamiento crenoterápico, llevando el correspondiente seguimiento y control. No se trata de una retirada brusca del tratamiento, sino de una sustitución del mismo, para conseguir un efecto escalonado, sobre todo si el paciente está tratado con betabloqueantes.

Comprobado que la Tensión Arterial no parece influir en la eliminación de TBARS ni a la entrada ni antes ni después de efectuar el tratamiento crenoterápico, entonces influyen de una manera estadísticamente significativa las variables: radiaciones solares recibidas, sexo y CONT.

Ni la edad ni la T.A. influyen de una manera significativa, de entre las variables cuantitativas, ya que de las variables cualitativas, se ha comprobado que el tratamiento tópico recibido sí influye y el inhalatorio no.

Al hacer un estudio entre las edades de los pacientes, tanto en hombres como en mujeres y las tensiones arteriales, en contra de lo que suponía de que a mayor edad mayor Tensión arterial sistólica y diastólica, se ha podido comprobar que los pacientes que acuden a los balnearios, es gente que se cuida y mantiene

una situación estable, es decir plana, sin que exista pendiente, es decir no se produce un incremento de la tensión con la edad. aunque tenga 60 u 85 años y en todo el estadio intermedio, siempre la T.A. va a ser la misma.

Comparando los resultados obtenidos con otras técnicas basadas en la relajación y Bio-Feedback (Retroalimentación), se observa que éstas son sensiblemente inferiores a los obtenidos en el Balneario, ya que sólo consiguen descensos entre 4 y 6 mmHg., dependiendo de que el paciente sea normotenso o hipertenso (en este último caso se obtienen los descensos más altos). También el ingreso de un paciente en un hospital, al aislarle de su medio habitual, va acompañado de una disminución de factores estresantes, dando lugar a una disminución de la TA entre 2-3 mmHg.

El régimen de comidas que realizaron durante los 14 días, consistió en desayuno, comida y cena, con dietas globales diarias entre 2.000 y 2.500 calorías, rica en verduras y vegetales, hiposódica en origen, y con vino tinto (250 cc) durante las comidas. La estimación de ingesta diaria de sodio fue entre 100-110 mEq/24 h.

Realizaron un inhabitual ejercicio físico moderado superior a 90 minutos diarios de paseos y caminatas y en algunos casos, ejercicios de natación en piscina descubierta (en verano).

Es de destacar, que diariamente formando parte del tratamiento balneoterápico que recibieron, a continuación de recibir el baño, se procedió a producir una fase de hipersudoración, mediante la cobertura total del cuerpo con mantas, durante un período de 40-60 minutos /día, en posición de decúbito supino.

Ambas medidas, ejercicio y sudoración, fueron las responsables de producir una pérdida de peso media de todos los pacientes, de 1-3 Kg., tras los 14 días de estancia balnearia. Esta disminución de peso es debida, en parte, a una disminución de volumen hídrico no graso.

En relación a la HTA y la vía de administración del tratamiento crenoterápico, se pudo comprobar que existía una d.e.s. entre las concentraciones de MDA antes y después del tratamiento en los hombres y mujeres hipertensos (Tablas 4.2.VI y 4.2.VII) del Capítulo 4.2, y también en los normotensos analizando conjuntamente a hombres y mujeres.

Los porcentajes de disminución de la TA en los pacientes tratados crenoterápicamente, son elevados si los comparamos con otros grupos tratados de otra forma y con otros métodos de control, reposo y relajación, que consiguen disminuciones de la TA entre un 2 y un 5%, como máximo. Es obvio que con el tratamiento crenoterápico en el Balneario, existe algo más (efecto terapéutico de las aguas sulfuradas) con lo que se consigue mejores resultados que vendrían determinados por las diferencias entre las disminuciones obtenidas con otras técnicas y las obtenidas en el balneario.

Por grupos de edad, se pudo comprobar, que en el Grupo de edad de mayores de 76 años, nos da un resultado que no es estadísticamente significativo, que puede ser debido a que las arterias son tan rígidas a esa edad, que ya no se dilatan por el tratamiento crenoterápico. En el grupo menor de 60 años, que tampoco da una diferencia estadísticamente significativa, puede ser debido al pequeño tamaño muestral existente.

Dependiendo de la vía de administración del tratamiento crenoterápico, las disminuciones observadas en las TA varían, siendo mejores los resultados obtenidos por vía tópica. Esto puede ser debido, entre otras causas, a que los pacientes con patologías osteoarticulares, están medicados con AINE'S, fármacos que actúan produciendo una acción hipertensiva, motivo por el cual este grupo de pacientes presentaba, ya a su llegada al Balneario unas cifras más altas de TA.

La hipoxia de los pacientes que van a recibir tratamiento inhalatorio puede ser vasodilatadora o también puede ser por el tratamiento beta-estimulante, que es vasodilatador.

Queda planteada una interrogante: En relación con la vía de administración del tratamiento (tópico o inhalador), una vez recibido, ¿condiciona la TA?, ya que antes del mismo es difícil de pensarlo. Debe existir un factor intrínseco a los individuos, a las patologías o a los fármacos. La presión sistólica de los pacientes que reciben tratamiento inhalador es más baja que la de los que reciben tratamiento tópico. La cuestión es, si la patología respiratoria o el tratamiento que reciben, condicionan una presión arterial más baja.

5.2.3.- TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO Y RADIACIONES SOLARES RECIBIDAS

Se ha expresado la denominación "radiaciones solares percibidas o recibidas" porque no se han realizado estudios discriminatorios para precisar con exactitud si las radiaciones solares que influyeron o no sobre los resultados eran infrarrojas, UV-B, UV-A, otras UV o todas en su conjunto. Por otros estudios realizados, descritos en el Capítulo 1.5, parece ser que se trataría de las radiaciones ultravioletas B, pero esta afirmación no se puede asegurar en el presente estudio, al no haber dispuesto de los medios para diferenciarlas y comprobarlo.

Cuando a una persona se le realizan dos análisis de TBARS (Sustancias Reactivas al Ácido Tiobarbitúrico) a lo largo de treinta minutos, pero cambiando las condiciones de exposición a radiaciones solares, los resultados que se obtienen son diferentes. Si se hace el análisis antes y después de realizar una exposición al sol de 15 minutos, se puede comprobar que la concentración de Malondialdehído obtenida es diferente, siendo mayor la producción después de haberse sometido a la exposición solar, tanto en hombres como en mujeres¹⁴³.

Es decir, que al medir el MDA (producto derivado de la peroxidación lipídica) en la orina de una persona que, previamente hubiera recibido radiaciones solares, se produce un aumento de la presencia de TBARS mucho mayor que si se realizara la prueba habiéndose puesto previamente una crema protectora, o no habiendo re-

cibido ninguna radiación solar, situación que evitaría incrementar los TBARS. Esta situación podría presentar un factor de confusión en el momento de valorar y comparar a los diferentes pacientes, si previamente a la toma de muestras de orina, unos tomaran el sol y otros no, al igual que el hecho de haberse realizado las pruebas en diferentes épocas del año, por lo que este factor se tuvo que tener en cuenta al analizar estadísticamente los resultados, clasificándolos por grupos según las posibles radiaciones solares que pudieron recibir.

En este estudio se ha podido comprobar que los resultados varían si la exposición se realiza de una forma continuada durante 14 días, mediando un tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas, ya que posiblemente el organismo humano se adapte a esta nueva situación y reacciona de forma diferente. Es más, dependiendo del sexo del paciente y consecuentemente de factores hormonales, se obtendrán resultados inesperados que serán mejores, (disminución en la producción de TBARS), en el caso del sexo femenino, al ser directamente proporcional a las radiaciones solares recibidas, siendo inversamente proporcional en el caso de los hombres.

La acción de las radiaciones solares en las mujeres sinérgicamente con el tratamiento crenoterápico de aguas sulfuradas produce una menor peroxidación lipídica y el efecto contrario en los hombres.

El hombre es mucho más estable en la producción de peróxidos. Para él tiene menos influencia la estación en que se encuentre, en relación con las radiaciones solares percibidas. En consecuencia la influencia de las horas de sol percibidas y la caída de la producción de peróxidos, tras los 14 días de tratamiento crenoterápico es menor que en la mujer, ya que en ésta es muy dependiente de las radiaciones solares percibidas, sextuplicando en la época más cálida y en consecuencia también aumentando muchísimo el Efecto Terapéutico cuando producen más peróxidos. Este punto es muy importante conceptualmente.

La producción de MDA en el hombre es más estable durante todo el año y en la mujer se dispara cuando recibe el sol. Es posible que la mujer socialmente, se exponga al sol más que el hombre y más aún en el Balneario al no realizar determinadas tareas habituales en el interior de su domicilio, donde no recibe el sol y en consecuencia produzca más. En los grupos de sol anteriores, la mujer, al no haber sido receptora de muchas radiaciones solares (70 horas y 113 horas), no tenía la posibilidad de exponerse más, pero cuando sí las ha recibido (163 horas), la producción de MDA en la mujer se incrementó manifiestamente.

También es posible que debido a las funciones que más o menos normalmente realizan los hombres y las mujeres, pudiera ocurrir que en el grupo de 70 horas de sol, la mujer al estar en casa recibiera menos sol y el hombre lo recibiera más al salir de casa más tiempo. En ese grupo cuando la mujer llega al balneario, previamente de estar metida en casa sin tomar el sol y lo recibe, entonces produce un nivel más alto con respecto [MDA]. Esto se explica por el cambio de actitudes sociales (entre su casa y el balneario) y que los hombres y mujeres en el balneario reciben las mismas radiaciones solares.

Existe una relación lineal y múltiple entre las mujeres, las radiaciones solares recibidas y la cantidad de MDA, tanto en control como en Dife (Efecto Terapéutico) y Post. Sin embargo en los hombres no existe esa relación.

Existe una relación directamente proporcional en mujeres, y no en hombres con las radiaciones solares, de tal manera que a mayor radiaciones solares, hay mayor producción de CONT, POST y ET.

En relación con el primer Grupo (Sol 0), receptor de radiaciones solares tras una exposición máxima de 70 horas de sol, sorprendentemente se obtuvo un aumento en la producción de TBARS. Se pensó que pudiera ser debido a una interacción entre los fármacos que ese grupo de mujeres pudieran estar tomando (diuréticos), que podían producir el efecto contrario al esperado, ya que coincidía que más del 50% de las mujeres del Grupo Sol 0 estaba tomando diuréticos.

Los resultados globales (hombres + mujeres) sirven para dar una idea de conjunto de la acción de las radiaciones solares sobre todos los pacientes tratados. Aunque antes del comienzo del estudio se preveía que la acción de las radiaciones solares produciría un aumento en la producción de TBARS, sin embargo esta acción, en el transcurso de los 14 días de tratamiento fue compensada por la acción antioxidante del tratamiento crenoterápico, obteniendo resultados con disminución en la producción de TBARS que, como se ha visto, llegan a ser estadísticamente significativos en el tercer grupo.

Aparentemente al ser el Efecto Terapéutico (E.T) en hombres estadísticamente significativo sólo en recepciones de 70 horas de sol y no en más, es que la producción de TBARS llega a su saturación cuando se alcanzan cifras entre 70 y 113 horas de sol y entonces el ET en hombres no es significativo.

Mediante el estudio realizado se comprobó que las radiaciones solares UV-B no actúan de igual forma, en relación con la peroxidación en hombres y en mujeres, tal vez porque exista algún factor de tipo hormonal protector, claramente ligado al sexo (Figura 4.3.6).

5.2.4.- TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO Y GRUPOS DE EDAD:

Se ha encontrado una tendencia a la disminución de la eliminación urinaria de TBARS con la edad (entre 61 y 76 años) tanto en hombres como en mujeres, e igualmente tanto a la llegada al Balneario como a la terminación del tratamiento. Este dato es intrigante, ya que los RLs de Oxígeno y por tanto la lipoperoxidación son factores activos del envejecimiento^{76,88,149,243}. Si el envejecimiento se entiende como un declive funcional tiempo-dependiente que conduce a la incapacidad celular del mantenimiento de la homeostasis celular interna y externa, la disminución en la excreción de productos de lipoperoxidación es aparentemente sorprendente, ya que se esperaría un aumento de la producción, y por tanto de la eliminación de dichos productos. Estudios básicos, sin embargo ayudan a entender esta paradoja. Floyd et al. y Zahn et al.^{70,244} han mostrado que se produce una disminución en la producción mitocondrial del radical Superóxido en ratas a partir de los tres meses de edad, sin estar relacionado este hecho con el sexo ni con el órgano estudiado. Si la producción de un precursor de la Lipoperoxidación, como es el RL Superóxido disminuye con la edad, cabe suponer que sus productos finales, expresados como TBARS, también lo harán. Otro posible mecanismo añadido puede ser la disminución de la función renal con el paso del tiempo que produciría un menor aclaramiento de los TBARS.

El ET de la muestra global (hombres y mujeres) es e.s. entre los 61 y los 75 años (la muestra por debajo y por encima de este intervalo es muy escasa para ser valorada); estos hallazgos son similares en mujeres, sin embargo los resultados encontrados en hombres sólo son e.s. en el tramo de edad 71-75 años. Analizada la tendencia del ET se ha observado que aumenta linealmente con la edad en los hombres pero es independiente de la misma en las mujeres. Estos resultados sugieren que el sexo y la edad influyen en la respuesta al tratamiento crenoterápico (Figura 4.4.5).

Aunque en las mujeres no existe una relación estadísticamente significativa entre edad, eliminando los dos casos menores de 60 años y los siete mayores de 76 (Grupos 0 y 4), y no existe d.e.s., si hay una tendencia a disminuir ambas con la

edad y puede ser debido a empeoramiento discreto de la función renal o a menor producción de TBARS con la edad. Esto solo ocurre en las mujeres.

En los hombres, al hacer esto mismo, hay la misma marcada tendencia a disminuir conforme aumenta la edad, la producción de TBARS, tanto en CONT como en POST, siendo en el caso de POST estadísticamente significativo y en el caso de CONT no llega, ya que p es 0.11. (solo ocurre en POST)

5.2.5.- TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO Y TABACO

Cada bocanada de humo de cigarrillo inspirado contiene más de 10^{181} RLs, fundamentalmente epóxidos, peróxidos, óxido nítrico (NO°), dióxido de nitrógeno, peroxinitritos (ONOO°), peroxinitratos y otros RLs variados¹⁸⁰. y en consecuencia el tabaco es capaz de generar una mayor peroxidación lipídica (para revisión ver ¹⁸¹).

Existen numerosos trabajos que demuestran que hay un aumento del estrés oxidativo y por tanto, de la producción de derivados de lipoperoxidación en fumadores y pacientes portadores de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)(para revisión ver ¹⁸¹).

De los 110 pacientes, objeto del estudio, el 5.7% (muy por debajo de la media española) eran fumadores ($n=6$), lo que indica que la población usuaria de balnearios tienen un alto concepto y salvaguardia del sentido y uso de la salud.

En su globalidad no se encontró d.e.s. en la producción urinaria de TBARS entre pacientes fumadores y no fumadores, aunque en el grupo de mujeres fumadoras ($n=3$), hubo un incremento ($p<0.001$) frente a las no fumadoras ($n=52$). Los hombres no presentaron d.e.s.

No existe d.e.s. entre el grupo de hombres y el de mujeres no fumadores, tanto antes como después del tratamiento. Sin embargo sí la hay entre las pobla-

ciones fumadoras, cuando comparamos el grupo de hombres con el de mujeres al llegar al balneario (control) y después de recibir el tratamiento crenoterápico ($P < 0.05$). ¿quiere esto decir que la mujer fumadora peroxida más que el hombre fumador?.

Existen numerosos trabajos que muestran aumento del estrés oxidativo en fumadores y en pacientes con EPOC¹⁸¹. Asimismo existe literatura abundante que muestra aumento de la peroxidación lipídica, expresada en TBARS, tanto en plasma como en el líquido de lavado broncoalveolar de fumadores y pacientes con EPOC¹⁸¹.

Al comparar el grupo de mujeres fumadoras y no fumadoras del presente estudio, los resultados obtenidos son concordantes con los descritos en la literatura, hecho que no sucede entre los hombres, donde no se demuestra d.e.s. Duthie y cols.⁶³ han encontrado un aumento plasmático de dienos conjugados y otros productos de peroxidación del ácido linoleico en fumadores, con niveles normales plasmáticos de MDA. Sin embargo, debido al escaso tamaño muestral de fumadores en el presente estudio, no es posible llegar a una conclusión.

Los pacientes fumadores que acudieron al balneario, siguieron fumando durante el tratamiento y siguiendo la línea general del grupo de estudio, los no fumadores, presentaron disminución en la producción de TBARS al final del tratamiento.

Las mujeres fumadoras (que presentaban una concentración dos veces superior de MDA a la de los hombres fumadores), tuvieron una d.e.s. después de realizar el tratamiento, en tanto que los hombres, con una menor producción de TBARS a la llegada al Balneario, no tuvieron d.e.s.; hecho que confirma la línea general antes mencionada, que existe una relación lineal positiva entre los niveles de TBARS a la entrada y el ET.

De todas formas, debido al escaso tamaño muestral de los fumadores estas conclusiones son puramente especulativas, ya que se requeriría un estudio más

amplio para llegar a una conclusión más definitiva, en el que las poblaciones muestrales de fumadores y no fumadores fueran iguales o similares para evitar imprecisiones y posiblemente no ciertas determinadas conclusiones, ya que existen numerosos estudios que demuestran la relación del tabaco con la producción de RLs.

5.2.6.- TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO Y DIURÉTICOS

Cuando se analizaron los resultados obtenidos frente a los tratamientos farmacológicos que los pacientes recibían, no se encontró una relación significativa entre el ET y la medicación recibida, salvo en el grupo de pacientes que estaban recibiendo medicación diurética, en los cuales el ET era insuficiente para disminuir la eliminación de TBARS al final de la estancia en el balneario. Analizado por sexos, se comprobó que este fenómeno estaba presente en hombres pero no en mujeres.

Considerando que los diuréticos prescritos no pertenecían al mismo grupo químico y que este efecto solo aparecía en el grupo de hombres y no en el de mujeres, es difícil encontrar una explicación que lo justifique, aunque es evidente la diferencia de respuesta por sexos.

5.2.7.- TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO RECIBIDO Y LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Los pacientes que recibieron 14 sesiones de balneoterapia y/o peloterapia (vía tópica), a través de una superficie corporal de absorción extensa, presentaron d.e.s en la eliminación de TBARS. Sin embargo, los pacientes que recibieron crenoterapia con aguas sulfuradas, por vía inhalatoria, sola o asociada a 7 sesiones de tratamiento crenoterápico por vía tópica, no la obtuvieron.

En consecuencia, tanto la vía de administración del tratamiento como la duración del mismo influyen de una manera significativa, ya que los resultados indican que se necesitan más de 7 sesiones de tratamiento crenoterápico por vía tópica para conseguir un ET significativo.

Por otro lado, no parece ser que el tratamiento recibido por vía inhalatoria sea capaz de disminuir significativamente la eliminación urinaria de TBARS.

En conclusión hay que especular que la absorción y el metabolismo de las aguas sulfuradas son diferentes cuando se realizan por vía tópica que cuando se hace a través del árbol broncopulmonar.

Un factor a tener en cuenta, es que la administración del tratamiento por las dos vías señaladas, implica también diferentes rangos de temperatura en contacto con el organismo, ya que la balneoterapia y la peloterapia se administran a 39 y 45 grados centígrados, respectivamente, mientras que las técnicas inhalatorias se administran a 17°C, lo cual permite suponer que la vasodilatación subcutánea y el aumento de la temperatura cutánea, consecutivas a las aplicaciones por vía tópica, incrementan y facilitan considerablemente la absorción de los productos sulfurados.

Los resultados obtenidos en el presente estudio, no permiten avanzar ninguna hipótesis sobre los mecanismos de absorción, transporte y metabolismo.

Quedarían pendientes de resolver las siguientes preguntas, ya que con los medios utilizados en el presente estudio no se puede valorar la absorción de azufre en plasma, ni la formación de antioxidantes azufrados del tipo glutatión y sus compuestos, por ser éste un estudio no invasivo.

¿Se absorbe menos azufre a través de la vía inhalatoria que de la tópica?

¿ Pasan menos productos antioxidantes a la sangre por vía inhalatoria que por vía tópica?

¿ Depende de la superficie de contacto existente?

Superficie corporal humana - Árbol respiratorio

¿Es necesario un número de sesiones superior a 7 (posiblemente 14), para que el tratamiento sea efectivo?

Para conseguir un mejor efecto antioxidante se debería recibir el tratamiento crenoterápico por vía tópica y a ser posible en forma de balneoterapia y peloterapia, ya que se ha comprobado que los pacientes que recibieron durante los 14 días de tratamiento ambas técnicas, absorbieron más productos antioxidantes que los pacientes que solo recibieron balneoterapia ($p<0.05$), consiguiendo una significación estadística superior ($p<0.001$).

5.3.- EVALUACIÓN DE LA CRENOTERAPIA COMO TECNOLOGÍA MÉDICA BASADA EN LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

La evaluación de la Crenoterapia, en general, es una asignatura pendiente en orden a realizar recomendaciones para la práctica médica, susceptibles de mejorar la salud de la población y en particular, de las poblaciones de más edad.

En este estudio, en particular, se ha intentado realizar una evaluación de la técnica terapéutica empleada basada en la evidencia científica. Los resultados suponen aumentar el grado de conocimiento y de evidencia directa de la utilidad de esta tecnología y se apoya además en la evidencia indirecta procedente de estudios sobre Radicales Libres, Peroxidación Lipídica e Hidrología Médica. En este sentido, se ha realizado una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura, empleando una metodología característica en diferentes bases de datos médicas para interpretarla e integrarla como evidencia científica.

La crenoterapia, en cuanto tecnología médica, está específicamente destinada al tratamiento, mejora de la salud y calidad de vida de las personas mayores y no tan mayores, y así por ejemplo, entre los balnearios alemanes (ocho millones anuales de usuarios), hay algunos, como las conocidas "Termas Caracalla", en la ciudad de Baden-Baden, en los que la edad media de sus usuarios es de 38 años.

La Evaluación de la Crenoterapia como tecnología médica participa del método de evaluación de las tecnologías sanitarias y en particular, en cuanto a su seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia.

Su objetivo es la estimación de la utilidad real de la crenoterapia como tecnología y la valoración de su impacto potencial sobre la salud, pudiéndose estudiar con la efectividad su utilidad en condiciones reales, como es el caso de esta tesis.

Por otra parte, al aplicarse estas técnicas en los Balnearios, por regla general distribuidos en España fuera de las grandes ciudades, se conseguiría otro objetivo de equidad y ética al aplicar recursos sanitarios a poblaciones necesitadas, acercándolos y distribuyéndolos mejor a las áreas rurales.

La crenoterapia, en el contexto de crecimiento de la población mayor de 65 años en España (15%), se enmarca en la necesidad de disponer de nuevos recursos sanitarios y costes efectivos para el tratamiento y rehabilitación de sus patologías crónicas y degenerativas, siendo éste un momento apropiado y oportuno para esta evaluación.

La toma de decisión de incorporar la crenoterapia al Sistema Nacional de Salud español, al igual que ya lo han hecho, desde hace muchos años, el resto de los países europeos, puede ser ayudada por estudios como éste que además de producir un aumento en el grado de conocimiento de sus lectores, los resultados y significaciones estadísticas obtenidas, ayuden a tomar decisiones y diseñar nuevos estudios.

En este sentido, la realización y puesta a punto de una técnica fácil y no invasiva de determinación de metabolitos de lipoperoxidación, como la empleada en este estudio, puede constituir un avance en la valoración del estudio de la crenoterapia en los Balnearios españoles. Las intervenciones adecuadas en decisiones políticas de salud sobre terapias poco conocidas, como ésta, podrían disponer de Guías de Práctica Médica diseñadas para ayudar a médicos y usuarios a seleccionar la terapéutica y el tipo de aguas minero-medicinales más apropiado ante determinadas circunstancias de prescripción, atención sanitaria y gasto, consiguiendo eficiencia en la asignación y distribución de recursos sanitarios, con una buena calidad asistencial, idónea para determinados sectores poblacionales de la llamada tercera y cuarta edad, así como efectiva, como se puede comprobar en los resultados obtenidos en muchos estudios y también en esta tesis, incorporando una nueva evidencia científica para su inmediata aplicación.

6.- CONCLUSIONES

CONCLUSIONES :

- 1.- La técnica empleada en este estudio para la determinación de productos reactivos al ácido tiobarbitúrico (TBARS) es una técnica no invasiva y de fácil manejo.
- 2.- Mediante simples determinaciones urinarias, antes y después del tratamiento, se ha podido acceder al conocimiento del estado oxidativo de los pacientes.
- 3.- El índice de fumadores de la población estudiada está muy por debajo de la media española, lo que indica que la población usuaria de balnearios tienen un alto concepto, preocupación y salvaguardia del sentido y uso de la salud.
- 4.- El tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas disminuye la excreción urinaria de TBARS (Efecto Terapéutico, E.T.) en hombres, en mujeres y en hombres y mujeres analizados conjuntamente.
- 5.- Existe una correlación lineal positiva entre los niveles urinarios de TBARS de los pacientes a su llegada al Balneario y el Efecto Terapéutico alcanzado. La producción basal de TBARS condiciona el E.T.
- 6.- El tratamiento crenoterápico disminuye la Tensión Arterial Sistólica y Diastólica tanto en normotensos como en hipertensos, tratados o no farmacológicamente, siendo este efecto más marcado en hipertensos sin tratamiento farmacológico.
- 7.- No se ha encontrado relación entre la Tensión Arterial y la eliminación de TBARS.
- 8.- Se ha observado una relación directa entre la eliminación de TBARS y las radiaciones solares, siendo más marcada en mujeres, presentando el hombre una dependencia circaanual menos marcada.

- 9.- El Efecto Terapéutico en hombres está inversamente relacionado con las radiaciones solares recibidas, por el contrario en las mujeres existe una relación directa.
- 10.- Se ha encontrado una tendencia a la disminución de la eliminación urinaria de TBARS en relación con la edad (61-75 años), siendo este efecto más marcado y significativo entre los hombres. El Efecto Terapéutico es independiente de la edad en las mujeres y presenta una relación directa en los hombres.
- 11.- El tratamiento diurético en los hombres impide el Efecto Terapéutico.
- 12.- Se ha encontrado que, para que sea eficaz, la duración del tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas, debe ser superior a 7 sesiones y con seguridad 14.
- 13.- Existe una relación entre la vía de administración del tratamiento crenoterápico y la disminución en la producción de TBARS: Solo se produce disminución en la eliminación urinaria de TBARS por la vía tópica y no por la inhalatoria.
- 14.- En resumen, se ha encontrado una disminución en la eliminación urinaria de TBARS, sugerente de un desplazamiento del balance oxidativo de los pacientes hacia el lado antioxidante.

7.- BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- **AGUILERA LÓPEZ L.:** "Rasgos socio-demográficos de la población balnearia del establecimiento de Hervideros de Cofrentes (Valencia), subvencionada por el INSERSO. Tesis Doctoral. UCM. Madrid. 1994.
- 2.- **ALLEGRA L, DIANO P, MOAVERO E, RAMPOLDI C.:** "Revisión de las propiedades antioxidantes de N-Acetilcisteína y su relevancia clínica en el tratamiento de la bronquitis crónica". En: Crystal RG. y Ramón JR. eds. GSHSystem. Glutathión: Eje de la defensa antioxidante. Amsterdam. Excerpta Medica. 1992.
- 3.- **AMELUNG W, HILDEBRANDT G.:** "Balneologie und medizinische Klimatologie". Band 2. Springer-Verlag. Berlín - Heidelberg. 1985.
- 4.- **AMES BN.:** "Dietary carcinogenesis and anticarcinogenesis". Science 1983; 221: 1256-62.
- 5.- **ANONYMOUS.:** "Warning for prescription drugs containing sulfites". FDA Drug Bull. 1987; 17: 2-3.
- 6.- **ANÓNIMO.:** "¿Hay límites al aumento de la esperanza de vida?". Economie et Statistique 1994; 4(274):11. Citado en: L'Année Gériatologique 1995;14:7.
- 7.- **ARMIJO CASTRO F, RAMOS M, VAZQUEZ F, SAN MARTÍN J.:** "Estudio del coeficiente de permeabilidad de las membranas". Bol Soc Esp Hidrol Méd. 1990; 5 (1): 41-42.
- 8.- **ARMIJO CASTRO F.:** "El azufre en las Aguas Minero-medicinales". Bol Soc Esp Hidrol Méd 1990; 5 (3): 109-112.
- 9.- **ARMIJO CASTRO F.:** "Estructura y Propiedades Físicas, Físico-Químicas y Químicas de las aguas Minero-medicinales". En: Armijo M. et al.: "Curas Balnearias y Climáticas. Edit. Complutense. Madrid. 1994; 18 y 114-115.
- 10.- **ARMIJO CASTRO F.:** "Propiedades físicas de los Peloides". Bol Soc Esp Hidrol Med. 1992; 7 (3): 147-150.
- 11.- **ARMIJO CASTRO F.:** "Expresión de los resultados del análisis de las aguas minero-medicinales" En: Armijo M. et al. Curas Balnearias y Climáticas. Edit. Complutense. Madrid. 1994; 10: 133-139.
- 12.- **ARMIJO CASTRO F.:** "Membranas Artificiales. Su horizonte sanitario". T. Doctoral. Fac. Farmacia. Dpto. Farmacia Galénica. UCM. Madrid. 1989
- 13.- **ARMIJO CASTRO F.:** "Propiedades térmicas de los Peloides". Bol Soc Esp Hidrol Med. 1991; 6 (3): 151-157.

- 14.- **ARMIJO CASTRO F, MARAVER EYZAGUIRRE F.:** "Características físicas de Peloides artificiales madurados en aguas minero-medicinales". Bol Soc Esp Hidrol Med. 1995; 10 (1): 56.
- 15.- **ARMIJO CASTRO F, FERNÁNDEZ ROJANO J, SAN MARTIN BACAICOA, J.:** "Programa para el estudio de los análisis de aguas mineromedicinales y su clasificación". Bol Soc Esp Hidrol Med. 1988; 3 (3): 144.
- 16.- **ARMIJO VALENZUELA M.:** "Compendio de Hidrología Médica". Edit. Científico-Médica. Barcelona. 1968.
- 17.- **ARMIJO VALENZUELA M.:** "Peloterapia en las enfermedades reumáticas". Reumatología práctica. 1981; 5 (4): 103-110.
- 18.- **ARMIJO VALENZUELA M, SAN MARTÍN BACAICOA J, ARMIJO CASTRO F, CEBALLOS HERNANSANZ MA y SAN MARTIN BACAICOA I.:** "Curas Balnearias y Climáticas. Edit. Complutense. Madrid. 1994.
- 19.- **ARQUIOLA E.:** "El proceso de envejecimiento". JANO. 1994; 1093: 35-38.
- 20.- **ARTMANN K, PRÄTZEL H.:** "Immunsuppression der Haut durch Schwefel-Bäder. Phys Med Baln Med Klim. 1987; 16: 65-68.
- 21.- **ARUOMA OI, HALLIWELL B, DIZDAROGLU M.:** "Iron ion-dependent modification of bases in DNA by the superoxide radical-generating system hypoxanthine/xantine oxidase. J Biol Chem. 1989; 264: 13024-8.
- 22.- **ASMUS KD.:** "Sulphur-centered free radicals". In: Slater TF. Ed. Radioprotectors and anticarcinogens. London. Academic Press. 1983: 23-42.
- 23.- **BARJA DE QUIROGA G.:** "Commentary: Oxygen radicals, a failure or a success of evolution?". Free Rad Res Comm. 1993; 18 (2): 63-70.
- 24.- **BARJA DE QUIROGA G.:** "Dietary Vitamin E decreases lipid peroxidation products in human urine". VIII Biennial Meeting International Society for Free Radical Research. Barcelona 1-5 Oct. 1996.
- 25.- **BARJA DE QUIROGA G.:** "Los Radicales Libres mitocondriales como factores principales determinantes de la velocidad del envejecimiento". Rev Esp Geriatr Gerontol 1996; 31(3): 153-161.
- 26.- **BARQUINERO J.:** "Los antioxidantes defienden la vida" En: Crystal RG. y Ramón JR. eds. GSHSystem. Glutación: Eje de la defensa antioxidante. Amsterdam. Excerpta Medica. 1992.
- 27.- **BARQUINERO J.:** "Radicales Libres: Los enemigos más diminutos". En: Crystal RG. y Ramón JR. eds. GSHSystem. Glutación: Eje de la defensa

antioxidante. Amsterdam. Excerpta Medica. 1992.

- 28.- **BARQUINERO J.:** "Un ejército de Radicales Libres en acción". En: Crystal RG. y Ramón JR. eds. GSHSystem. Glutación: Eje de la defensa antioxidante. Amsterdam. Excerpta Medica. 1992.
- 29.- **BAST A, HAENEN GRMM, DOELMAN CJA.:** "Oxidants and antioxidants: State of the art". Am J Med 1991; 91(3c): 2s-13s
- 30.- **BELLOMETTI S, CECCHETTIN M, LALLI A, GALZIGNA L.:** "Mud pack treatment increases serum antioxidant defenses in osteoarthrotic patients". Biomed & Pharmacother. 1996; 50: 37.
- 31.- **BERGGREN M, DAWSON J, MOLDEUS P.:** "Glutathione biosynthesis in the isolated perfused rat lung: utilization of extracellular glutathione". Febs Lett 1984; 176: 189-192.
- 32.- **BERIOLI ME.:** "Dai Divini Bagni Sulfurei al Termalismo Sociale". Current Sulphurea. 1992; 1: 5-6.
- 33.- **BERT J.:** "Thérapeutique Thermale et Climatque. Ed. Masson et Cie. Paris 1972; 400.
- 34.- **BLACK HG.:** "Potential involvement of free radicals reactions in ultraviolet light-mediated cutaneous damage". Photochem Photobiol. 1987; 46: 213-221.
- 35.- **BLUM JE, COE FL.:** "Metabolic acidosis after sulfur ingestion". N Engl J Med. 1977; 297 (16): 869-870.
- 36.- **BOLETÍN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (WHO).:** 1989; 67(3): 245-252.
- 37.- **BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO.:** Nº 81: (5-4-89). Orden 15/3/89, por la que se establece y regula el Servicio de Termalismo Social del INSERSO. 1989.
- 38.- **BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO.:** Resoluciones de la D.G. INSERSO de: 22/6/89; 26/1/90; 30/1/91; 16/12/91; 4/12/92; 20/12/93; 5/12/94; 27/11/95.
- 39.- **BONNE C, MULLER A, GREGOIRE C, SINCHOLLE D.:** "Screening of free radical scavengers for preventing sun-accelerated cutaneous aging". Int J Cosm Sci. 1988; 10: 247-252.
- 40.- **BORREGAARD N, JENSEN HS, BJERRUM OW.:** "Prevention of tissue damage: inhibition of myeloperoxidase mediated inactivation of α -proteinase inhibitor by N-acetylcysteine, glutathione and methionine". Agents Actions. 1987; 22: 255-260.

- 41.- **BUCHANAN RE, GIBBONS NE.:** "Bergey's Manual of determinative bacteriology". Ed. Board. The Williams and Wilkins, Baltimore. (1974).
- 42.- **BUDAVARI S.:** "The Merck Index". Merck and Co. Ins. Rahway. 1989.
- 43.- **CALNE DB.:** "Normal aging of the nervous system" En: R. Adres, El Bierman, WR Hazzart (eds). Principles of Geriatric Medicine. NY. McGraw Hill, 1985; 231-236.
- 44.- **CARRASCO DE LA PEÑA JL, LÓPEZ MR.:** "Ejercicios y Problemas de Estadística Biomédica". Ed. Ciencia 3. Madrid. 1985.
- 45.- **CARRASCO DE LA PEÑA JL.:** "Bioestadística Especial". Ed. Ciencia 3. Madrid. 1985.
- 46.- **CARRASCO DE LA PEÑA JL.:** "El Método estadístico en la Investigación Médica". Ed. Ciencia 3. Madrid. 1983.
- 47.- **CARRASCO DE LA PEÑA JL.:** "Bioestadística Básica". Ed. Ciencia 3. Madrid. 1988.
- 48.- **CERDAN F.:** "Disertación físico-química de las virtudes medicinales, uso y abuso de las aguas termales de Archena". Orihuela. (Alicante).1760.
- 49.- **COHEN N, FLAMENBAUM W.:** "Obesity and hypertension: demonstration of a "floor effect". Am J Med 1986; 80: 177- 81.
- 50.- **COMMONER B, TOWNSEND J, PAKE G.:** "Free Radicals in biological materials. Nature 1953; 174:689-91.
- 51.- **CONSEIL DE L'EUROPE.:** "Diferencia de esperanza de vida entre el Este y el Oeste de Europa". 1994. Citado en L'Année Gérontologique 1994, 21:4.
- 52.- **CRYSTAL RG, RAMÓN JR.:** "GSHSystem. Glutati6n: eje de la defensa antioxidante". Excerpta Medica. Amsterdam. 1992.
- 53.- **CURZIO M.:** "Interaction between neutrophils and 4-hydroxialkenals and consequences on neutrophil mobility". Free Radic Res Commun. 1986; 5: 55-66.
- 54.- **CUVELIER R, LAMARCHE M.:** "Les Boues vegeto-minerales". Dans: Bert JM. et al.: "Thérapeutique thermale et climatique". Ed. Masson et cie. París.1972.
- 55.- **DALTON-BUNNOW MF.:** "Review of sulfite sensitivity". Am J Hosp Pharmacy.1985; 42: 2220-2228.

- 56.- **DANSETTE PM, SASSI A, DESCHAMPS C, MANSUY D.:** "Sulfur containing compounds as antioxidants". In: Emerit I et al. eds. Antioxidants in therapy and preventive medicine. New York. Plenum Press, 1990; 209-215.
- 57.- **DEAN RT, THOMAS SM, GARNER A.:** "Free radical mediated fragmentation of monoamine oxidase in the mitochondrial membrane. Role of lipid radicals". Biochem J. 1986; 240: 489-494.
- 58.- **DEICHMANN WB, GERARDE HW.:** "Toxicology of drugs and chemical". Academic Press. New York. 1969.
- 59.- **DOMENECH JM.:** "Bioestadística". Ed. Herder. Barcelona. 1980.
- 60.- **DREXEL H, DIRNAGL K, PRÄTZEL H.:** "Experimentelle Befunde zum chemischen wirkungsmechanismus der Sole und Beebäder". Z F Phys Med. 1970; 1(3): 201-222.
- 61.- **DREXEL H, DIRNAGL K.:** "Der Stoffaustausch durch die Haut unter hydrotherapeutischen und bädetherapeutischen Massnahmen". Arch Phys Ther. 1967; 20: 361.
- 62.- **DRUG DEX.:** [Computer Data Base]. "Micromedex Inc 1974-1996". Englewood Co. de. Denver, CO. 1996; 87.
- 63.- **DUTHIE GG, ARTHUR JR, JAMES WPT.:** "Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status". Am J Cli Nutr. 1991; 53: 1061S-1063S.
- 64.- **EPSTEIN M, HOLLEMBERG NK.:** "Age as determinant of renal sodium conservation in normal man". J Lab Clin Med 1976; 87: 411-417.
- 65.- **ESTERBAUER H, ZOLLNER H, SCHAUR RJ.:** "Hydroxyalkenals: cytotoxic products of lipid peroxidation. ISI Atlas Sci Biochem 1988;1: 311-315.
- 66.- **EVERS A.:** (1962) citado en: **AMELUNG, W., y HILDEBRANDT, G. :** "Balneologie und medizinische Klimatologie". Band 2. Springer-Verlag. Berlin - Heidelberg. 1985.
- 67.- **FAGARD R, M'BUYAMBA JR, STAESSEN J, VANHEES L, AMERY A.:** "Physical activity and blood pressure". In: Bulpitt CJ, ed. Hand book of hypertension, Epidemiology of Hypertension. Elsevier Science Publ. Amsterdam. 1985; 6:104-130.
- 68.- **FAO/WHO.:** Evaluation of certain food additives and contaminants: 30th report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. WHO Tech Rep Ser. 1987; 751.

- 69.- **FARRERAS ROZMAN:** "Medicina Interna". Ed. Mosby/Doyma. Madrid. 1995.
- 70.- **FLOYD RA, ZALESKA MM, HARMAN HH.:** "Possible involment of iron and oxygen free radicals in aspects of aging brain". In: Armstrong D, Sohal RS, Cutler RG, Slater TF, eds. Free radicals in molecular biology, aging and disease. Raven Press. New York. 1984; 143-161.
- 71.- **FONDO DE INVESTIGACIONES SANITARIAS.:** "Epidemiología del envejecimiento en España". Serie Grupos de Trabajo I. FIS - MSC. Madrid. 1990.
- 72.- **FOOTE ChS.:** "Light, Oxygen and toxicity". En: Anne P. Autor. Pathology of Oxygen . Academic Press. London. 1982; 21-44.
- 73.- **FRIDOVICH I.:** "Oxigen radicals, hydrogen peroxide and oxigen toxicity". In: Free radicals in biology. Pryor WA. ed. Academic Press. New York. 1986; 239.
- 74.- **GARRELS RM, NAESER CR.:** "Equilibrium distribution of dissolved sulphur species in water a 25° C and 1 atm total pressure". Geochim Cosmochim Acta. 1958; 15:113-130.
- 75.- **GEIVITZ W, WUST H.:** "Über die Resorption von anorganischen Stoffen durch die menschliche Haut: untersuchungen mit Hilfe von radioaktivem Schwefel (35s) und Phosphor (32P)". Z Ges Exp Med 1955; 125: 587.
- 76.- **GERSCHMAN R, GILBERT DL, NYE SW, DWYER P, FENN WO.:** "Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common". Science. 1954; 67: 623-626.
- 77.- **GEY KF, PUSKA P, JORDAN P, MOSER UK.:** "Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross cultural epidemiology". Am J Clin Nutr. 1991; 53: 3265-345.
- 78.- **GEY KF.:** "On the antioxidant hypothesis with regard to arteriosclerosis". Bibl Nutr Dieta. 1986; 37: 53-91.
- 79.- **GOMEZ DE BEDOYA, PAREDES P.:** "Historia universal de las fuentes minerales de España". Santiago de Compostela. (La Coruña). Imprenta de Ignacio Aguayo. 1764.
- 80.- **GOODMAN & GILLMAN A.:** "The Pharmacological Basis of the Therapeutics. Interamericana. New York.1978.
- 81.- **GREENGARD H, WOOLLEY JR.:** "Studies on colloidal sulfur-polysulfide mixture". J Biol Chem. 1940;132:83-89.

- 82.- **GUALTIEROTTI R.:** "Azioni farmacologiche e crenoterapiche sull'apparato cutaneo." *Med Term e Clin.* 1989; 1 (3): 21.
- 83.- **GÜATI SANTOS A.:** "Rasgos socio-demográficos de la población de la tercera edad del Balneario de Fuentemayor de Tolox (Málaga)". Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1996.
- 84.- **GUILLÉN F, LUQUE M.:** "Hipertensión sistólica aislada". Editores Científicos. Madrid. 1992.
- 85.- **GUILLUM RF, PRINEAS RJ, JEFFERY RW, JACOBS DR, ELMER PJ, GÓMEZ O, BLACKBURN H.:** "Nonpharmacologic therapy of hypertension: the independent effects of weight reduction and sodium restriction in overweight borderline hypertensive patients". *Am Heart J* 1983; 105: 128-133.
- 86.- **HAGBERG JM, MONTAIN SJ, MARTIN WH et al.:** "Effects of exercise hypertension". *Am J Cardiol.* 1989; 64: 348-353.
- 87.- **HALLIWELL B.:** "Reactive oxygen species in living systems: Source, Biochemistry, and role in human disease". *Am J Med.* 1991; 91(3c): 14s - 22s
- 88.- **HARMAN D.:** "Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry". *J Gerontol.* 1956; 11: 298-300.
- 89.- **HARMAN D.:** "The free-radical theory of aging". In: Warner HR, Butler RN, Schneider EL, eds. *Modern Biological Theories of Aging.* Raven Press, New York. 1987: 81-87.
- 90.- **HATTORI I.:** "Pelotherapy". En: *Medical Hydrology.* S.Lich Ed, Baltimore, 1963.
- 91.- **HAYES WJ Jr.:** "Pesticides studied in man". Williams & Wilkins, Baltimore MD. 1982.
- 92.- **HAYFLICK L, MOORHEAD PS.:** "Citado en: Ruiz Torres A.: "Envejecimiento y muerte celular". *Medicine.* 1995; 6 (87): 3817-3825.
- 93.- **HAYMAN JM Jr.:** "The excretion of inorganic sulphates". *J Clin Invest* 1932; 11: 607-619.
- 94.- **HAYNES RB, HARPER AC, COSTLEY SR.:** "Failure of weight reduction to reduce mildly elevated blood pressure: a randomized trial". *J Hypertens* 1984; 2: 535-539.
- 95.- **HERNANDEZ TORRES A, CUENCA GIRALDE E.:** "Salud y Envejecimiento de la Población en relación con el Servicio de Termalismo Social del IN-SERSO". *Procc. I Simposium Internacional sobre Envejecimiento, Turismo y*

Salud. Ed. Asoc. Gerontológica del Mediterráneo. Alicante. 1993: 33-45.

- 96.- HERNANDEZ TORRES A, CUENCA GIRALDE E.:** "Termalismo Sociale e Terza eta in Spagna". Procc.II Simposium Internacional de Termalismo del 2000. Thermalism 2000. Longevity, health and quality tourism. S. Vicente de Aosta (Italia). 1993: 65-78.
- 97.- HERNÁNDEZ TORRES A, CUENCA GIRALDE E.:** "Tratamientos preventivos hidrotermales en Geriátría". Procc. III Jdas. Internacionales de Geriátría y Gerontología. 24-28 Abril/91. Andorra. 1991.
- 98.- HERNANDEZ TORRES A.:** "Influencia de las aguas mineromedicinales oligometálicas ricas en sodio sobre la hipertensión en la población balnearia de Sta. Mª del Rosario (Cuba). Informe al Subdirector General de Control del Instituto de Salud Carlos III. 1992.
- 99.- HERNÁNDEZ TORRES A.:** "Peloterapia y Radicales Libres. Tratamiento frente a la Inflamación". Procc. Simposium Internac. Impacto de los Radicales Libres en Biomedicina y Salud. 26-27 de Febrero/90. Madrid. 1990.
- 100.- HEYDEN S, TYROLER A, HAMES CG, BARTEL A, THOMPSON JW, KRISHAN J, ROSENTHAL T.:** "Diet treatment of obese hypertensives". Clin Sci Mol Med 1973; 45: 209-212.
- 101.- HODGE HC, MAYNARD EA, HAWKINS DR et al.:** "Acute short term toxicity studies of fused bentonite sulfur preparations". J Am Pharm Assoc 1951; 40: 503-509.
- 102.- IHD-WHO.:** Working Group on Quality of Water. "Water Quality surveys". Unesco. WHO. U.K. 1978.
- 103.- INGJER F, BRODAL P.:** "Capillary supply of skeletal muscle fibers in untrained and endurance trained women". Eur J Appl Physiol 1978; 38: 291-299.
- 104.- INSERSO-UCE.:** "Evaluación de Calidad de los Servicios del Programa de Termalismo Social del INSERSO". Ed. Mº Asuntos Sociales. Madrid. 1992.
- 105.- INSERSO.:** "Termalismo social para la tercera edad". Ed. Mº Asuntos Sociales. Madrid. 1992.
- 106.- INSUA JT, SACKS HS, LAU TS, LAU J, REITMAN D, et al.:** "Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. Ann Intern Med 1994; 121: 355-362.
- 107.- IPSEN et SOFRES (Agences).:** "¿Cómo se percibe la vejez en el transcurso del envejecimiento?". L'Année Gérontologique 1996; 21: 2-3.

- 108.- **JIMÉNEZ HERRERO F.:** "Crítica a tratamientos geriátricos no convencionales". Rev Esp Ger Geront. 1987; 22: 99-105 y 22: 163-171.
- 109.- **JIMÉNEZ HERRERO F.:** "Geriatría la especialidad del futuro". En: Edición especial 25 Anivº. Ed. Tribuna Médica. Madrid. 1989: 145-146.
- 110.- **JIMÉNEZ HERRERO JB.:** "Rasgos socio-demográficos de una población subvencionada del Centro Termal Baños de Serón- Balneario Sicilia (Jara - Zaragoza)". Tesis Doctoral. UCM. Madrid. 1995.
- 111.- **JOB C.:** "Der Schwefel in der Balneotherapie". Z. angew. Bäder und Klimaheilk. 12: 210-218.
- 112.- **KINOSHITA A, URATA H, TANABE Y, LKEDA M, SHINDO M, TANAKA H, ARAKAWA K.:** "What types of hypertensives respond better to mild exercise therapy?". J Hypert 1988; 6(suppl. 4): S631.
- 113.- **KOSUGI H, ENOMOTO H, ISHIZUCA Y, KIKUGAWA K.:** "Variations in the level of urinary thiobarbituric acid reactant in healthy humans under different physiological conditions". Biol. Pharm.Bull. 1994; 17:1645-1650.
- 114.- **LAROCHELLE P, BASS PJ, BIRKETT NJ, DE CHAMPLAIN J, MYERS MG.:** "Recommendations from the consensus conference on Hypertension in the Elderly". CM Am J 1986; 1: 741-745.
- 115.- **LARY A.:** "La Pelotherapie". Press Therm et Clim. 1980; 117: 1-11.
- 116.- **LAW MP, FROST CD, WALD NJ.:** "By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I-Analysis of observational data among population". Br Med J. 1991; 302: 811-814.
- 117.- **LEGUINA J.:** "Fundamentos de Demografía". Ed. Siglo XXI de España. Madrid. 1989.
- 118.- **LEICESTER HM.:** "Panorama histórico de la química". Ed. Alhambra. Madrid. 1967.
- 119.- **LIMON MONTERO M.:** "Espejo cristalino de las aguas de España". Ed. Francisco García Fernández. Alcalá de Henares. Imprenta de la Universidad. Alcalá de Henares. (Madrid). 1997.
- 120.- **LIN AN, REIMER RJ, CARTER DM.:** "Sulfur revisited". J Am Acad Dermatol. 1988; 18: 553-558.

- 121.- **LIMURA O, KIJIMA T, KITUCHI K, MIYAMA A, ANDO T et al.:** "Studies on the hypotensive effect of high potassium intake in patients with essential hypertension". *Cli. Sci.* 1981; 61: 77s - 80s.
- 122.- **LOPEZ DE AZCONA JM, MOSSO MA, DÍAZ F, DE LA ROSA MC, GARCÍA PUERTAS P, TORIJA ISASA ME, et al.:** "Estudios sobre el Balneario de Archena. Instituto de España. Real Academia de Farmacia. Madrid. 1986.
- 123.- **LOPEZ MUÑOZ F.:** "Las Teorías de la senectud: aproximación al análisis crítico de Cajal". *Geriátrika.* 1995; 11(5): 59-64.
- 124.- **LUNEC J, BLAKE D.:** "Oxygen free radicals: their relevance to disease processes". In: Cohen RD, Lewis B, Alberti KGMM and Denman AM eds. *The metabolic and molecular basis of acquired diseases.* Baillière Tindall. London.1990; 1:189-212.
- 125.- **MACIEIRA-COELHO A.:** "On the risk of malignant transformation with attempts to improve the growth potential of somatic cells". En: Ruiz Torres A, Hofecker G, eds. *Modification of the Rate of Aging.* Viena: Facultas, 1992; 33-39.
- 126.- **MARAVÉ EYZAGUIRRE F.:** "Consideraciones sobre las acciones terapéuticas de las Aguas Minero-medicinales de Baños de Montemayor". Tesis Doctoral. UCM. Madrid. 1986.
- 127.- **MARAVÉ EYZAGUIRRE F.:** "Crenoterapia respiratoria en el Balneario de Montemayor". *Bol Soc Esp Hidrol Méd.* 1995; 10 (1): 49
- 128.- **MARAVÉ EYZAGUIRRE F.:** "Impacto del Programa de Termalismo Social del INSERSO en los rasgos demográficos de una población balnearia". *Procc. Jdas. Nac. Soc Esp Hidrol Méd.* 24-25/XI/94. 1994.
- 129.- **MARAVÉ F, AGUIRRE M, ARMIJO F.:** "Estudio químico-físico de los peloides españoles". *Procc. del XXIX Congreso Internacional de Técnicas Hidrotermales,* 5-12 Diciembre/93. 46-47. 1993.
- 130.- **MARRUGAT J, GIL M.:** "Epidemiología de HTA". *Medicine.* 1993; 49: 20
- 131.- **MARTELL CLAROS N.:** "Tratamiento no farmacológico de la Hipertensión arterial sistólica en el anciano" En: Guillén F, Luque M, Editores Científicos. Madrid. 1992; 67-79.
- 132.- **MARTÍN ANDRÉS A.:** "Bioestadística para las Ciencias de la Salud". Ed.Norma S.A. Las Rozas. (Madrid).1989.

- 133.- **MARTÍNEZ GALÁN I.:** "Modificaciones de las cifras de Tensión arterial en el medio balneario". Bol Soc Esp Hidrol Méd. 1996; 11(2): 77-80.
- 134.- **MASON RF, CHIGNELL CF.:** "Free Radicals in pharmacology and toxicology. Select topics". Pharmacol Rev. 1981; 33: 189-212.
- 135.- **MAXWELL MH, KUSHIRO T, DORNFELD LP, TUCK ML, WAKS AV.:** "Blood pressure changes in obese hypertensive subjects during rapid weight loss Comparison of restricted v. unchanged sal intake". Arch Intern Med 1984; 144: 1581-1584.
- 136.- **McCORD JM.:** "Oxygen-derived free radicals ins postischemic tissue injury". N Engl J Med. 1985; 312: 159-163.
- 137.- **MEHLHORN RJ, COLE BG.:** "The free radical theory of aging. A critical view". Free Rad Biol Med. 1985; 1: 165-223.
- 138.- **MEIJIDE FAILDE R, FERNANDEZ VILLAMIL JL, FERNANDEZ FERNANDEZ M, PERNAS PUENTE-PENAS A, TEIJERO VIDAL J.:** "Patología respiratoria en el Balneario de Lugo. Estudio descriptivo". Bol Soc Esp Hidrol Méd. 1995; 10 (1): 50.
- 139.- **MEIJIDE FAILDE R, FERNANDEZ VILLAMIL JL, FERNANDEZ FERNANDEZ M, PERNAS PUENTE-PENAS A, TEIJERO VIDAL J.:** "Evaluation de la Cure Thermale de Caldas de Lugo, sur la Pathologie Rhumatique. Dans: Sulphur in Health Resort Medicine. 2nd Symp. Bad Nenndorf. Alemania. 1994.
- 140.- **MEIJIDE FAILDE R.:** "Aportación a la Cura Balneoterápica en el Balneario de Lugo". Tesis Doctoral. Universidad de Santiago. 1994.
- 141.- **MESSINA B, GROSSI F.:** "Elementi di Idrologia Medica". Edit. Cappelli. Bologna. Italia. 1988.
- 142.- **MESSINA B, GROSSI F.:** "Fanghi". En : "Elementi di Idrologia medica". Soc Ed Universo. Roma. 1989.
- 143.- **MIGNINI E, GIANI P, LANGLOIS GCM, PANTAROTTO C.:** "Aging and free radical formation. A biochemical approach to evaluate the efficacy of cosmetic preparations". Int J Cosm Sci. 1989; 11:21-26.
- 144.- **MILLS OH, KLIGMAN AM.:** "Is sulphur helpful or harmful in acne vulgaris?". Br J Dermatol. 1972; 86: 620-627.
- 145.- **MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO.:** " Demografía sanitaria de la ancianidad". Serie Estudios Sanitarios. Mº de Sanidad y Consumo. Madrid. 1989: 46-49.

- 146.- **MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO.:** "Consenso para el Control de la Hipertensión Arterial en España. Madrid.: Mº de Sanidad y Consumo.1990.
- 147.- **MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO.:** "Control de la Hipertensión Arterial en España,1996. Ed. IDEPSA. Madrid. 1996.
- 148.- **MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO.:** "Proyección de la Población española: España 1991-2026. CCAA y Provincias 1991-2005. Serie de Informes Técnicos. Mº Sanidad y Consumo. Dirección Gral Salud Pública. Madrid. 1996: 83-91.
- 149.- **MIQUEL J, FLEMING JE.:** "Theoretical and experimental support for an "oxygen radical-mitochondrial injury" hypothesis of cell aging" en: Johnson, J.E., Jr; Harman, D.; Walford, R. y Miquel, J. (eds): Free Radical, aging and degenerative disease. Alan R. Liss. New York. 1986; 51-74.
- 150.- **MIQUEL J, DE JUAN E, HOLGADO MC, RIBERA D.:** "Envejecimiento cerebral". Geriátrika, 1991; Ed. especial: 31-38.
- 151.- **MIQUEL J, ECONOMOS AC, JONHSON JE Jr.:** "A system analysis-thermodynamic view of cellular and organismic aging. In Jonhson, J.E. Jr. (dir.): Aging and Cell Structure, 2: 247-280. Plenum Press. New York 1984.
- 152.- **MIQUEL J.:** " Envejecimiento: Ciencia y Ficción". Mundo Científico. 1981; 7: 794-804.
- 153.- **MIQUEL J.:** "Historical Introduction to Free Radical and Antioxidant Biomedical Research. En: Miquel J, Quintanilha AT, Weber H. eds: CRC Hand book of free Radicals and antioxidants in Biomedicine. Boca Raton. Florida. CRC Press. 1989; I: 3-13.
- 154.- **MIQUEL J.:** "Papel de los oxi-radicales libres y mitocondrias en el envejecimiento: conceptos teóricos y datos experimentales". Rev Esp Geriatr Gerontol.1996; 31 (3): 145-152.
- 155.- **MOLDEUS P, COTGREAVE LA, BERGGREN M.:** "Lung protection by a thiol containing antioxidant: N-Acetyl Cisteyn". Respiration 1986; 50 (supl 1): 31-42.
- 156.- **MONCADA S, VANE J.:** "Prostaglandins in Pharmacological Basis of The Therapeutics". In: The Pharmacological Basis of the Therapeutics. Ed. Go-dman & Gillman. MacMillan Publishing Co. Inc. New York. 1980.
- 157.- **MONIG J, ASMUS KD, FORNI LG, WILSON RL.:** "On the reaction of molecular oxygen with thiyl radicals: a re-examination". Int J Radiat Biol 1987;52: 589-602.

- 158.- **MOORE GA, WEIS M, ORRENIUS S, O'BRIEN PJ.**: "Role of sulphhydryl groups in benzoquinone induced Ca^{2+} release by rat liver mitochondria". Arch Biochem Biophys 1988; 267: 539-50.
- 159.- **MUÑOZ ALCANTARA I.**: "Rasgos demográficos de una población balnearia de la tercera edad". Tesis Doctoral. UCM. Madrid. 1993.
- 160.- **MÜZES M.**: "Effects of silymarin treatment on the antioxidant defence system and lipid peroxidation in patients with chronic alcoholic liver disease. Orvosi Hetilap 1990;131: 863-866.
- 161.- **NAPPI G.**: "La crenoterapia inalatoria solfurea nelle vie aeree superiori: contributo sperimentale". Med Clin e Term. 1992; 19: 71.
- 162.- **NAPPI G.**: "Risultati della Terapia inalatoria solfurea nelle sinusopatie croniche". Med Clin e Term.1992; 21: 191.
- 163.- **NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM, 1994-ECEHA, 1996.**
- 164.- **NELSON L, JENNINGS GL, ESLER MD, KORNER PL.**: "Effect of changing levels of physical activity on blood pressure and hemodynamics in essential hypertension". Lancet 1986; 2: 473-476.
- 165.- **OLIVER CN, AHN B, MOERMAN EJ et al.**: "Age related changes in oxidized proteins". J Biol Chem. 1987; 262: 5488-91.
- 166.- **ORGANIZACIÓN METEOROLÓGICA MUNDIAL.**: "Agujero de la Capa de Ozono". Informe Noviembre/95. 1995.
- 167.- **PASCUA M.**: "Metodología Bioestadística". Ed. Paz-Montalvo. Madrid. 197
- 168.- **PATTERSON CE, BUTLER JA, BURNE FD, RHODES ML.**: "Oxidant lung injury: Intervention with sulphhydryl reagents". Lung. 1985; 163: 23-32.
- 169.- **PEDERSEN BK.**: "Vitamina C Efecto antioxidante". Med Sci Sports Exer. Ed. española. 1994; 26 (2): 140.
- 170.- **PERLADO F.**: "Acerca del Envejecimiento". L'Année Gériatologique. 1996; 21:1.
- 171.- **PINCEMAIL J.**: "Antioxidants and Vitamin C". Bioelectrochem. Bioenerg 1987; 18: 117.
- 172.- **POLLA BS, DONATI Y, KONDO M et al.**: "Protection from cellular oxidative injury and calcium intrusion by N-(2-mercaptoethyl)-1,3-propanediamine, WR 1065". Biochem Pharmacol .1990; 40: 1469-76.

- 173.- PRAT S, BROZEK B.: "Biology and Physics of Peloids". In: "Medical Hydrology". S Lich Ed. Baltimore. 1963.
- 174.- PRÄTZEL H, ARTMANN K.: "Baños Sulfurados y Reacciones Inmunológicas". Bol Soc Esp Hidrol Méd.1990:, 5 (1): 26-27.
- 175.- PRÄTZEL H, BÜRING M, EVERS A.: "Schwefel in der Medizin". Edit Demeter Verlag GMBH. Gräfelfing. Alemania.1990.
- 176.- PRÄTZEL H, SCHNIZER W.: "Handbuch der Medizinischen". Edit. Haug. Heidelberg. 1992.
- 177.- PRÄTZEL H, SCHNIZER W.: "Medizinisch orientierte Grenzwert für Badeheilwässer auf der Brundlage von Gesetzmässigkeiten der Hautpermeation. Z Phys Med Bal Med Klim. 1987; 16:367.
- 178.- PRÄTZEL H.: "Die physikalische Medizin und kurortmedizin in der USSR Bericht einer Studienreise". Z Phys Med Baln Med Klim. 1990; 19:249-250.
- 179.- PRÄTZEL H.: "Welche Bilanzänderung der Elektrolyte ist durch Baden in Heilwässern möglich?" Z Phys Med Baln Med Klim. 1982;11: 431-445.
- 180.- PRIOR WA, STONE K.: "Oxidants in cigarette smoke: Radicals, hydrogen peroxides, peroxyhydrate, and peroxyhydrate". Ann NY Acad Sci. 1983; 686:12-28.
- 181.- RAHMAN I, MACNEE W.: "Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung diseases". Free Rad Biol Med. 1996; 21: 669-681.
- 182.- RAMÓN GIMÉNEZ JR.: "Radicales Libres y Antioxidantes en Clínica Humana". Ed. IDEPSA. Madrid. 1993.
- 183.- RAMÓN GIMÉNEZ JR.: "Papel de los Radicales Libres en Medicina". En Anuario'87. Ed. Tiempos Médicos. Madrid. 1988; 214-217.
- 184.- RAMÓN GIMÉNEZ JR.: "Radicales Libres y Biomedicina. Acciones fisiopatológicas en el corazón". En: In Memoriam Dr. José Luis Díez Gil. García A. y Felpeto A. editores. Cabildo Insular de Lanzarote. Lanzarote, 1994.
- 185.- RAMÓN JR, ALONSO MB, RUBIO S, RAMÓN BM, PLAZA L, MOSTAZA JM, LOZANO IF, FERNÁNDEZ JM, MÁRQUEZ-MONTES J.: "Antioxidantes de la dieta y enfermedad coronaria". Clín. Cardiovasc. 1996; 14: 29-39
- 186.- RAMÓN Y CAJAL S.: "Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso". Vol 2. Imprenta Hijos de Nicolás Moya. Madrid. 1913-1914.

- 187.- **RAMÓN Y CAJAL S.:** "El mundo visto a los ochenta años. Impresiones de un arteriosclerótico". Ed. Austral-Espasa Calpe. Madrid. 1970.
- 188.- **RAMÓN Y CAJAL S.:** "Reglas y consejos sobre investigación científica. Los tónicos de la voluntad". Ed. Austral-Espasa Calpe. Madrid.1991.
- 189.- **RAMSAY LE, RAMSEY MH, METIORACHI J, DAVIES DL, WINCHES-TER J.:** "Weight reduction in a blood pressure clinic". Br Med. 1978; 2: 244-245.
- 190.- **RASMUSSEN JE.:** "Percutaneous absorption in children". In: Dobson RL (Ed): Year Book of Dermatology. Year Book Publishers. Chicago. IL. 1979; 15-38.
- 191.- **REISINE, ABEL R, MODAN M, SILVERBERG DS, ELIAHOU HE, MODAN B.:** "Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients". N Engl J Med. 1978; 298: 1-5.
- 192.- **REPINE JE.:** "Mecanismo de la acción antioxidante de la NAC en la Bronquitis Crónica". En: Crystal RG. y Ramón JR. eds. GSHSystem. Glutación: Eje de la defensa antioxidante. Amsterdam. Excerpta Medica. 1992.
- 193.- **REYNOLDS JEF (Ed).:** "Martindale: The Extra Pharmacopoeia", (electronic version). Micromedex Inc. Denver, CO.1990.
- 194.- **RHEINHEIMER G.:** "Aquatic Microbiology". Ed. Wiley and Sons. New York.1980.
- 195.- **RIBERA CASADO JM.:** " Asistencia Geriátrica en la Atención Primaria" En: Ribera Casado JM (dir) y Cruz Jentoft AJ. Geriatria. IDEPSA. Madrid. 1991; 1-6.
- 196.- **RIBERA CASADO JM.:** " Envejecimiento del Sistema Nervioso Central" En: Patología Neurológica y Psiquiátrica en Geriatria. Editores Médicos S.A. Colección Clínicas Geriátricas. Madrid. 1990; 5: 11-22.
- 197.- **RIBERA CASADO JM.:** "Epidemiología" en: Pardell H y Guillén F. eds. Hipertensión arterial en el anciano. Conceptos actuales. IMC ed. Madrid. 1991; 1-17.
- 198.- **RIBERA CASADO JM.:** "Medicina Interna versus Geriatria". An Med Intern. 1990; 7(6): 324-326.
- 199.- **RIBERA CASADO JM.:** "Hipertensión sistólica aislada. Prevalencia". En: Guillén F. y Luque M., Editores Científicos. Madrid. 1992; 1-11.

- 200.- **RODRÍGUEZ MARTÍNEZ MA.:** " Comportamiento de los sistemas enzimáticos antioxidantes frente a la producción de Radicales Libres durante el envejecimiento humano, y su relación con el Síndrome de Aceite Tóxico como modelo de Stress Oxidativo". Tesis Doctoral. Fac. de Medicina. Univ. Autónoma. Madrid. 1992.
- 201.- **ROJAS C, CADENAS S, LOPEZ-TORRES M, PEREZ-CAMPO R, BARJA, G.:** "Increase in heart glutathione redox ratio and total antioxidant capacity and decrease in lipid peroxidation after vitamin E dietary supplementation in guinea pigs". Free Rad. Biol. Med. 1996; 21: 907-915.
- 202.- **ROMERO ALVIRA D, CALVO REBOLLAR M, VILLALBA MARTÍN MP, et al.:** "Radicales Libres y especies activadas del oxígeno. Química. Biología e implicaciones en patología médica. An Med Intern. 1987; 4(13): 672-679.
- 203.- **RONALD GOLD M.:**"Epidemiología y Salud Pública" Ed. McGraw-Hill. New York. 1982
- 204.- **ROSE GA.:** "Hypertension in the Community". In: Bulpitt CJ, ed. Handbook of hypertension. Epidemiology of hypertension. Elsevier Science Publ. Amsterdam. 1985; 6: 1-14.
- 205.- **ROSHAN-ALI Y.:** "Oxidants and Antioxidants: Pathophysiological determinants and therapeutic agents". International Symposium organized by Zambon Group. October 26-27, Marbella. Spain.
- 206.- **ROWE T.:** "Human Aging:Usual and Successfully". Science 1987; 237: 143-149.
- 207.- **RUBIO PM.:** "Tratado completo de las fuentes minerales de España". Madrid Establec. RR Rivera. 1853.
- 208.- **RUIZ TORRES A.:** "Envejecimiento y muerte celular". Medicine. 1995; 6 (87): 3817-3825.
- 209.- **SAN MARTÍN BACAICOA I, ARMIJO CASTRO F.:** "El azufre en las aguas Minero-medicinales: Aguas Sulfatadas y aguas sulfuradas". En: Armijo M. et al. "Curas Balnearias y Climáticas. Edit Complutense. Madrid. 1994; 18 y 1994; 255.
- 210.- **SAN MARTÍN BACAICOA J, SAN JOSÉ ARANGO MC.:** "Paso a través de la piel de los factores mineralizantes de las aguas utilizadas en balneación". Bol Soc Esp Hidrol Méd. 1989; 4 (1): 27-32.
- 211.- **SAN MARTIN BACAICOA J.:** "Peloides en general. Características físicas, efectos biológicos e indicaciones terapéuticas". En Armijo M. et al.:

"Curas Balnearias y Climaticas. Madrid, Ed. Complutense. 1994; 24: 315-331.

- 212.- SAN MARTIN H, MARTÍN AC, CARRASCO JL:** "Epidemiología, Teoría Investigación y Práctica". Ed. Díaz de Santos S.A. Madrid. 1986.
- 213.- SANCHEZ DE LAS MATAS N.:** "Memoria reglamentaria de la temporada de baños de 1838". Archivo Facultad de Medicina UCM. Madrid. 1838.
- 214.- SÁNCHEZ QUEVEDO MC, MARAVER F, CRESPO PV, CAMPOS A.:** "Estudio histológico y microanalítico de la remineralización dentaria in vitro, con aguas mineromedicinales fluoradas". Bol Soc Esp Hidrol Méd. 1990; 5(1): 33-36.
- 215.- SCALABRINO A, GALASSI A, PIERALLINI F, CIGLI P, PUC CETTI G, PIERACCINI A.:** "Le acque sulfuree e le loro applicazioni in Medicina Termale". Current Sulphurea. 1992; 1: 11-12.
- 216.- SCHESCHONKA A, MURPHY ME, SIES H.:** "Temporal relationship between the loss of vitamin E, protein sulphhydryl and lipid peroxidation in microsomes challenged with different prooxidants". Chem Biol Interactions. 1990; 74: 233-52.
- 217.- SCHMIDT KL.:** (Hrsg.): "Kompendium der Balneologie und Kurortmedizin". Steinkopf Verlag. Darmstadt . Alemania. 1989.
- 218.- SCHNIZER W.:** "Physikalische Therapie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit: Thermo und Hydrotherapie". Z Phys Med Baln Med Klim. 1988; 17: 275-276.
- 219.- SCHNIZER W.:** "Physikalische und balneologische Therapie bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen". In: Schmidt K.L. "Kompendium der Balneologie und Kurortmedizin". Steinkopff Verlag. Darmstadt. Alemania. 1989; 359-367.
- 220.- SCHNIZER W.:** "Physikalisch-medizinische Behandlungsverfahren bei Patienten mit chronisch-venöser Insuffizienz". Theraphiewoche. 1985; 35: 3359-3361.
- 221.- SCHWARTZ SM, CARROL HM, SCHARSCHMIDT LA.:** "Sublimed (inorganic) sulfur ingestion: a cause of life threatening metabolic acidosis with a high anion gap". Arch Intern Med. 1986; 143: 1437-1438.
- 222.- SEEMAN T.:** "Successfull Aging". L'Année G érontologique 1994, 8 (6):3-4
- 223.- SEROFILLI A.:** "La Fangoterapia oggi". Nistri-Lischi. Pisa (Italia). 1980.

- 224.- SESPAS. INFORME 1993.:** "La salud y el sistema sanitario en España". SG editores. Barcelona.1993: 107-108.
- 225.- SIES H, RECIO L, KATZ DS et al.:** "Evidence for reactive oxygen species inducing mutations in mammalian cells". Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 9616-20.
- 226.- SIES H.:** "Biochemistry of Oxidative Stress". Angew Chem Int. Ed Engl. 1986; 25:1058-1071.
- 227.- SIES H.:** "Oxidative Stress: from Basic Research to Clinical Applications". Am J Med. 1991; 91 (3c): 31s-38s.
- 228.- SIES H.:** "El stress oxidativo: de la investigación básica a la aplicación clínica". En: Crystal RG. y Ramón JR. eds. GSHSystem. Glutación: Eje de la defensa antioxidante. Amsterdam. Excerpta Medica. 1992.
- 229.- SIES H.:** "Oxidative stress: oxidants and antioxidants. London: Academic Press. 1991.
- 230.- SUN Y.:** "Free radicals, antioxidants enzymes and carcinogenesis and brain ischemia". FASEB J 1990; 4: 2587-97.
- 231.- TAYLOR JO, CORNONI-HUNTLEY J, CURB JD, MANTON KG, OSTFELD AM, SCHERR P, et al.:** "Blood pressure and mortality risk in the elderly". Am J Epidemiolol. 1991; 134: 489-501.
- 232.- THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE.:** "The 1984 Report". Arch Intern Med. 1984; 144: 1045-1057.
- 233.- THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE.:** "The 1988 Report" Arch Intern Med. 1988; 148: 1023-1038.
- 234.- TYRREL RM.:** "Ultraviolet radiations and free radical damage to skin". In: Rice-Evans C, Halliwell B, Lunt GC. Free Radicals and oxidative stress. Environment Drugs and Food aditives. Portland Press. Londres. 1995; 45-54.
- 235.- UCHIYAMA M, MIHARA M.:** "Determination of Malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test". Analyt. Biochem.1978; 86: 271-278.
- 236.- VELDEMAN E.:** "Chemie des Schwefels in der Balneologie". Procc. I Symposium Schwefel in der Medizin. Bad Nenndorf. Alemania. 1990.

- 237.- VIÑA J, SASTRE J, ANTON V, ASENSI M.:** "Efecto del envejecimiento sobre el metabolismo y las funciones del glutatión (GSH)". En: Crystal RG, Ramón JR, eds. GSHSystem. Glutatión: Eje de la defensa antioxidante. Amsterdam. Excerpta Medica. 1992: 65-78.
- 238.- WALTON JR, PACKER L.:** "Free Radical Damage and Protection: Relationship to cellular aging and cancer". In: Machlin TJ, ed. Vitamin E. A comprehensive treatise in basic and clinical Nutrition. Pergamon Press New York. 1980; 1: 495-517.
- 239.- WALLING CH.:** "Fenton's Reagent Revisited". Acc Chem Res 1975; 8: 125-131.
- 240.- WEISSMANN G.:** "Aspirin". Sci Am 1991; 264: 58-64.
- 241- WHO/ISH.:** "Guidelines for the management of mild hypertension 1989. "Memorandum from a Meeting WHO/ISO". J Hypertens 1989; 7: 689-693.
- 242.- YANG NYJ, McDONALD IB, and DESAI ID.:** "Vitamin E supplementation and glutathione peroxidase activity". Procc. of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1976; 151: 770-774.
- 243.- YU BP.:** "Aging and oxidative stress modulation by dietary restriction". Free Rad Biol Med. 1996; 21: 651-668.
- 244.- ZHAN H, SUN CP, LIU CG, ZHOU JH.:** "Age-related changes of free radical generation in liver and sex glands of rats". Mech Aging Dev. 1992; 62: 111-116.
- 245.- ZIEGLER RG.:** "A review of epidemiologic evidence that carotenoids reduce the risk of cancer". J Nutr. 1989; 119: 116-122.
- 246.- ZS.-NAGY I.:** "Lipofuscin-1987: State of the Art". Excerpta Medica. Amsterdam. 1988.